

Über 1-Cyan-isothiochroman- Derivate

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

Uluan Sitorus
aus Medan (Indonesien)

Marburg/Lahn 1972

Über 1-Cyan-isothiochroman- Derivate

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg / Lahn

vorgelegt von

Ulvan Sitorus
aus Medan (Indonesien)

Marburg/Lahn 1972

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Gedruckt mit Unterstützung des Präsidenten
der Philipps-Universität

Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am: 14. 3. 1972

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 5. 1972

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Hartke

Die vorliegende Arbeit wurde am
Institut für Pharmazeutische Chemie
und Lebensmittelchemie der Philipps-
Universität in Marburg/Lahn auf
Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme

angefertigt.

Für seine großzügige Unterstützung
und seinen stets hilfreichen Rat
möchte ich an dieser Stelle herzlich
danken.

Ebenfalls danke ich dem Land Hessen
für ein Stipendium sowie dem akademischen
Auslandsamt der Philipps-Universität für
dessen Vermittlung.



Meinen Eltern und Marisi gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>A. Theoretischer Teil</u>	
1. Einleitung	1
2. Hauptteil	
2.1. Alkylierung von 1-Cyan-isothiochroman am C-1	4
2.1.1. Protonensignale der 1-Alkyl-1-cyan-isothiochromane	6
2.1.2. Protonensignale der C-1-Substituenten in 1-Cyan-isothiochroman	12
2.2. Substitution mit einigen elektrophilen Methylengruppen	15
2.3. Arylierung	26
2.4. Acylierung	30
2.5. Über Dimerisierungsprodukte von 1-Cyan-isothiochroman und 1-Cyan-isochroman	32
2.6. Oxydation von 1-Alkyl-1-cyan-isothiochromanen	44
2.7. Reduktion der Nitrilgruppe	45
2.8. Hydrolyse der Nitrilgruppe	49
2.9. Ringschlußreaktionen	65
<u>Anhang: Oxydation von Thioäthern im alkalischen Milieu</u>	72
3. Zusammenfassung	81

B. Praktischer Teil

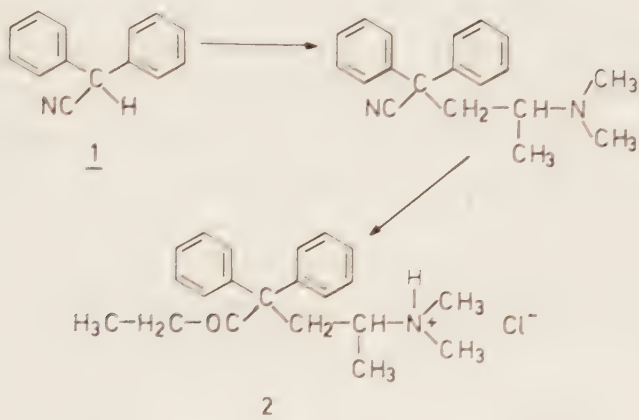
	Seite
Allgemeine Bemerkungen	87
1-Methyl-1-cyan-isothiochroman (<u>8</u>)	89
1-Äthyl-1-cyan-isothiochroman (<u>9</u>)	90
1-Methoxymethyl-1-cyan-isothiochroman (<u>10</u>)	91
1-Methylmercaptomethyl-1-cyan-isothiochroman (<u>11</u>)	91
1-Cyan-1-deutero-isothiochroman (<u>13</u>)	92
1-(2-Propinyl)-1-cyan-isothiochroman (<u>16</u>)	93
1-Cyanmethyl-1-cyan-isothiochroman (<u>17</u>)	94
1-Cyan-isothiochroman-(essigsäure)-(1)-äthylester (<u>18</u>)	95
1-Phenacyl-1-cyan-isothiochroman (<u>19</u>)	96
1-(2-Propinyl)-1-cyan-isochroman (<u>20</u>)	97
1-Cyanmethyl-1-cyan-isochroman (<u>21</u>)	98
1-Cyan-1-(2,4-dinitrophenyl)-isothiochroman (<u>24</u>)	98
1-Cyan-1-(2,4-dinitrophenyl)-isochroman (<u>25</u>)	99
1-Benzoyl-1-cyan-isothiochroman (<u>26</u>)	100
1-Cyan-isothiochroman-1-carbonsäuremethylester (<u>27</u>)	101
1-Cyan-isothiochroman-1-carbonsäurediäthylamid (<u>28</u>)	102
1,1'-Dicyan-1,1'-bi-isothiochroman (<u>29</u>)	102
1,1'-Dicyan-1,1'-bi-isochroman (<u>32</u>)	104
1-Methyl-1-cyan-isothiochroman-2,2-dioxid (<u>33</u>)	105
1-Äthyl-1-cyan-isothiochroman-2,2-dioxid (<u>34</u>)	105
1-Methoxymethyl-1-cyan-isothiochroman-2,2-dioxid (<u>35</u>)	106
1-Methylsulfonmethyl-1-cyan-isothiochroman-2,2-dioxid (<u>36</u>)	106
1-Aminomethyl-1-methyl-isothiochroman-hydrochlorid (<u>37</u>)	108
1-Aminomethyl-1-äthyl-isothiochroman-hydrochlorid (<u>38</u>)	109

	Seite
1-Aminomethyl-1-methoxymethyl-isothiochroman (<u>39</u>)	109
1-Aminomethyl-1-methylmercaptomethyl-isothiochroman-hydrochlorid (<u>40</u>)	110
1-Methyl-isothiochroman-1-carbonsäure (<u>41</u>)	110
1-Methyl-isothiochroman-1-carbonsäuremethylester (<u>42</u>)	111
1-Äthyl-isothiochroman-1-carbonsäure (<u>43</u>)	112
1-Äthyl-isothiochroman-1-carbonsäuremethylester (<u>44</u>)	113
2,5-Dioxo-pyrrolidin-(3-spiro-1')-isothiochroman (<u>46</u>)	114
1-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-(3-spiro-1')-isothiochroman (<u>47</u>)	115
Isochroman-carbonsäure-(1)-(essigsäure)-(1) (<u>48</u>)	115
1-(2-Propinyl)-isochroman-1-carbonsäureamid (<u>52</u>)	116
1-Methyl-isothiochroman-1-carboxamid-2,2-dioxid (<u>53</u>)	117
1-Äthyl-isothiochroman-1-carboxamid-2,2-dioxid (<u>54</u>)	118
1-Methoxymethyl-isothiochroman-1-carboxamid-2,2-dioxid (<u>55</u>)	119
1-(2-Propinyl)-isothiochroman-1-carboxamid-2,2-dioxid (<u>56</u>)	119
Isothiochroman-1-N,N-diäthylcarboxamid-2,2-dioxid (<u>57</u>)	120
1-Methyl-isothiochroman-1-carboxamid-2-oxid (<u>59</u>)	121
3-Amino-5-oxo-pyrazolin-(4-spiro-1')-isothiochroman (<u>60</u>)	122
1-Allenyl-isochroman-1-carbonsäureamid (<u>62</u>)	123
2,5-Dioxo-pyrrolidin-(3-spiro-1')-isochroman (<u>63</u>)	124
1-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-(3-spiro-1')-isochroman (<u>64</u>)	125
Äthylsulfinyl-äthylsulfonyl-methan (<u>74</u>)	126
Methylsulfinyl-methylsulfonyl-methan (<u>76</u>)	127

A. Theoretischer Teil

1. Einleitung

Durch Substitution des aciden Wasserstoffatoms am Diphenylacetonitril (1) mit 2-halogeniertem, tertiärem Amin unter Einwirkung von Phenyl-Natrium oder Natriumamid als Kondensationsmittel gelangten M. Bockmühl und G. Ehrhart ¹⁾ zu dem pharmakologisch hochwirksamen Polamidon ^(P) (2).



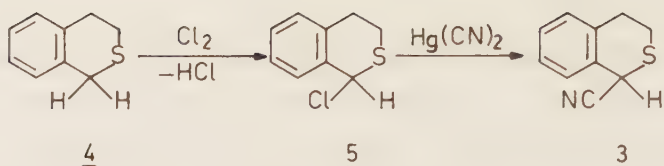
1-Cyan-isothiochroman (3), das H. Böhme und Mitarbeiter ²⁾ aus dem Isothiochroman (4) über 1-Chlor-isothiochroman (5) durch Umsetzung mit Quecksilber(II)-cyanid zum ersten Mal herstellten, sollte ähnliche Substitutionsmöglichkeit haben. So untersuchten B. Unterhalt ³⁾ und K. Lindenberg ⁴⁾ die Alkylierung von 1-Cyan-isothiochroman mit 2-halogenierten Aminen.

1) M. Bockmühl u. G. Ehrhart, Liebigs Ann. Chem. 561, 52 (1948)

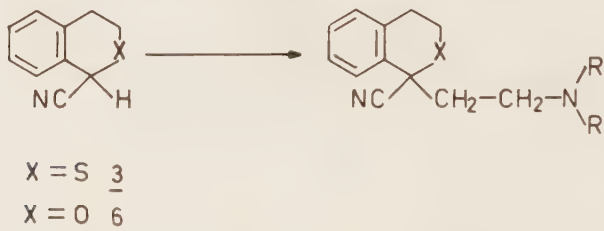
2) H. Böhme, L. Tile u. B. Unterhalt, Arch. Pharmaz. 297, 325 (1964)

3) B. Unterhalt, Inaugural-Diss. Marburg 1966

4) K. Lindenberg, Inaugural-Diss. Marburg 1966



Abgesehen von einigen Ausnahmen wurde Natriumamid als basisches Kondensationsmittel benutzt. Es hat sich durch seine leichte Handhabbarkeit bei Verwendung einer 30-prozent. Benzol-Suspension bewährt. Die Ergebnisse konnten die beiden Autoren und R. Priesner ⁵⁾ auf das sauerstoffanalogue 1-Cyanoisochroman (6) ohne besondere Schwierigkeiten übertragen. Das Vorhandensein von einem Aromaten bzw. Heterozyklus,



einem quartären Kohlenstoffatom, einer tertiären Aminogruppe und einem sauerstoffhaltigen Substituenten läßt uns an das gemeinsame Strukturmerkmal für Analgetika mit morphinähnlichem Charakter erinnern ^{6) 7)}. Aufgrund dessen wurden die

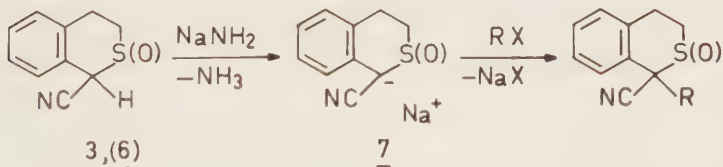
5) R.Priesner, Inaugural-Diss. Marburg 1966

6) R.A.Hardy jr. u. M.G.Howell, Synthetic Analgetics with Morphin-like Actions, in de Stevens, Analgetics, S.180, Academic Press, New York-London 1965

7) F.Hauschild, Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, Leipzig 1961

von B. Unterhalt ³⁾, R. Priesner ⁵⁾ und K. Lindenberg ⁴⁾ synthetisierten Verbindungen auf ihre Wirksamkeit getestet ⁸⁾ ⁹⁾.

Außer der Substitution mit β -halogenierten Alkylaminen führte B. Unterhalt ³⁾ eine Alkylierung von 1-Cyan-isothiochroman (3) mit Allylbromid und Benzylchlorid durch. Demgegenüber verlief die Acylierung bzw. die Reaktion mit Chloressigester und Chloracetonitril negativ. Bei seinen Versuchen an 1-Cyan-isochroman (6) kam R. Priesner ⁵⁾ zu dem gleichen Ergebnis. Sogar eine einfache Alkylierung mit Methyljodid, Äthyljodid und Chlormethyl-methyl-äther gelang ihm nicht. Diese Umsetzungen wurden nämlich in Analogie zu Versuchen von K. Ziegler und H. Ohlinger ¹⁰⁾ so durchgeführt, daß 1-Cyan-isothiochroman bzw. 1-Cyan-isochroman, das Alkylierungsmittel und die Natriumamid-Suspension gleichzeitig zur Reaktion gebracht wurden.



8) H.Böhme, K.Lindenberg, R.Priesner u. B.Unterhalt, Arch.Pharm. 301, 329 (1968)

9) H.Böhme u. K.Lindenberg, Arch.Pharm. 301, 585 (1968)

10) K.Ziegler u. H.Ohlinger, Liebigs Ann.Chem. 495, 94 (1932)

Die Mißerfolge der beiden Autoren erklärte R. Schweitzer¹¹⁾ dadurch, daß das bei der Reaktion entstehende Ammoniak mit dem Alkylierungsmittel zum entsprechenden Amin reagierte. Andererseits wurde das gebildete Carbanion (7) durch die bei der Aminbildung freiwerdende Säure zersetzt. Er variierte die Versuche von R. Priesner deshalb in der Weise, daß zunächst 1-Cyan-isochroman (6) mit Natriumamid in Benzol erhitzt und das dabei freiwerdende Ammoniak durch Einleiten von trockenem Stickstoff aus dem Reaktionsgemisch entfernt und erst dann das Alkylierungsmittel eingetropft wurde. Dadurch konnte die Konkurrenzreaktion weitgehend unterdrückt werden. Auf diese Weise gelang es R. Schweitzer¹¹⁾, die gesuchten Methyl- und Äthyl-derivate des 1-Cyan-isochromans darzustellen. Durch einfache Variationen konnte er auch Alkylierungen mit α -halogenierten Äthern und α -halogenierten Thioäthern durchführen.

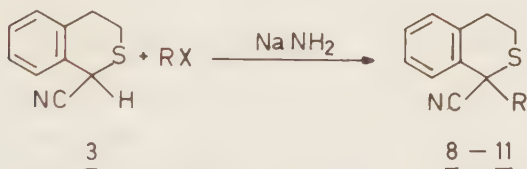
Meine erste Aufgabe war es nun zu prüfen, ob die von R. Schweitzer erhaltenen Ergebnisse auch auf 1-Cyan-isothiochroman (3) übertragbar sind.

2.1. Alkylierung von 1-Cyan-isothiochroman am C-1

Gab ich Natriumamid in geringem Überschuß zu einer benzolischen Lösung von 1-Cyan-isothiochroman (3), so trat eine plötzliche Ammoniakentwicklung unter Braunfärbung ein.

11) R. Schweitzer, Inaugural-Diss. Marburg 1968

Nach einstündigem Erhitzen bei Siedetemperatur unter Einleitung von trockenem Stickstoff wurde ein Alkyljodid oder α -halogenerter Äther bzw. α -halogenerter Thioäther eingetropft, wobei sich die braunen Reaktionsprodukte auflösten. Die nach Aufarbeitung erhaltenen Verbindungen erwiesen sich bis auf das Methylierungsprodukt als farblose, viskose, im Feinvakuum destillierbare Öle, deren physikalische Daten in Tabelle 1 aufgeführt sind.



Bez.	R	Sdp. (°C/Torr)	Schmp. (°C)	n_D^{20}	Ausbeute (%)
<u>8</u>	CH ₃		53		78
<u>9</u>	C ₂ H ₅	115-120/0,02		1,5760	71
<u>10</u>	CH ₂ -O-CH ₃	120-130/0,01		1,5780	77
<u>11</u>	CH ₂ -S-CH ₃	130-140/0,01		1,6102	52

Tabelle 1

2.1.1. Protonensignale der 1-Alkyl-1-cyan-isothiochromane

Das Gelingen der Substitution am C-1 mußte am Verschwinden des Signals des C-1-Protons der Ausgangsverbindung im NMR-Spektrum zu erkennen sein. Da das NMR-Spektrum des 1-Cyan-isothiochromans selbst schon genug kompliziert ist, nahm ich das Spektrum des Isothiochromans (4) zur Hilfe, um die Interpretation zu erleichtern.

In Abbildung 1 ist das Spektrum des Isothiochromans wiedergegeben. Es zeigt ein symmetrisches Multiplett vom A_2B_2 -Typ für die Protonen am C-3 und am C-4, dessen Schwerpunkt bei 2,72 ppm liegt, ein Singulett für die beiden Protonen am C-1 bei 3,53 ppm und ein Multiplett der Phenylprotonen zwischen 6,73 ppm und 7,27 ppm. Wegen der geringeren Elektronegativität des Schwefels im Isothiochroman liegen die Signale der C-3- und C-4-Protonen dichter beieinander als im Isochroman, in dessen Spektrum ¹¹⁾ die Banden der C-3-Protonen durch den Einfluß des Sauerstoffs stark nach tiefem Feld verschoben werden. Hier beträgt der Unterschied in chemischen Verschiebungen von C-3- und C-4-Protonen um 1 ppm und, da die Kopplungskonstanten nur klein sind (ca. 1 Hz), ist das Spektrum dieser vier Protonen vom A_2X_2 -Typ und besteht aus zwei Triplets ¹²⁾ (Abb. 2).

Wenn nun ein Proton am C-1 durch eine Nitrilgruppe ersetzt wird, so bekommt man ein Spektrum, das wieder 3 Signalgruppen aufweist, die - geordnet nach absteigendem Feld - um 3,10 ppm

12) H. Suhr, Anwendung der kernmagnet. Resonanz in der organ. Chemie S.67, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1965

als Multiplett, bei 4,60 ppm als ein scharfes Singulett und um 7,23 ppm wiederum als Multiplett erscheinen (Abb. 3). Das Multiplett im niedrigen Feld ist den Phenylprotonen und das im höheren Feld den vier Protonen am C-3 und C-4

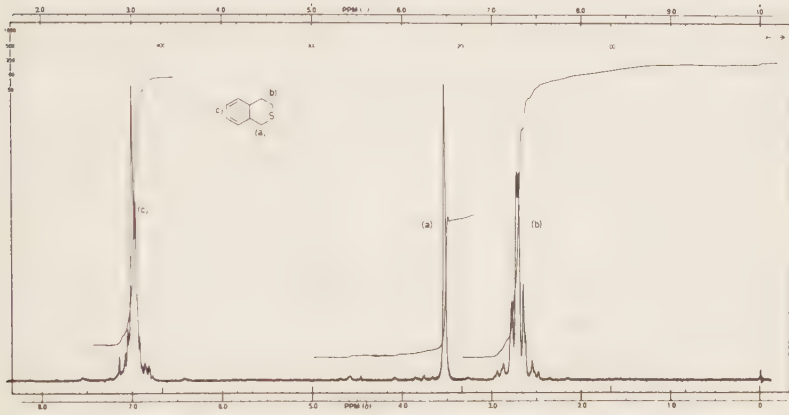


Abb. 1 : NMR-Spektrum des Isothiochromans (4) in CCl_4

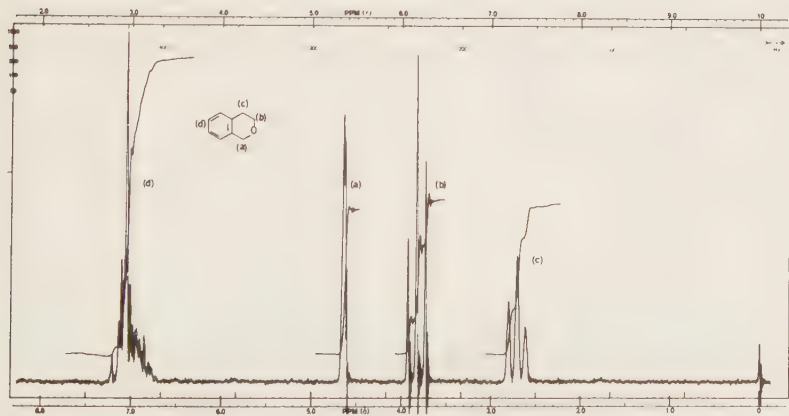


Abb. 2 : NMR-Spektrum des Isochromans (12) in CCl_4

zuzuordnen, es ist im Vergleich zum Spektrum des Isothiochromans recht kompliziert.

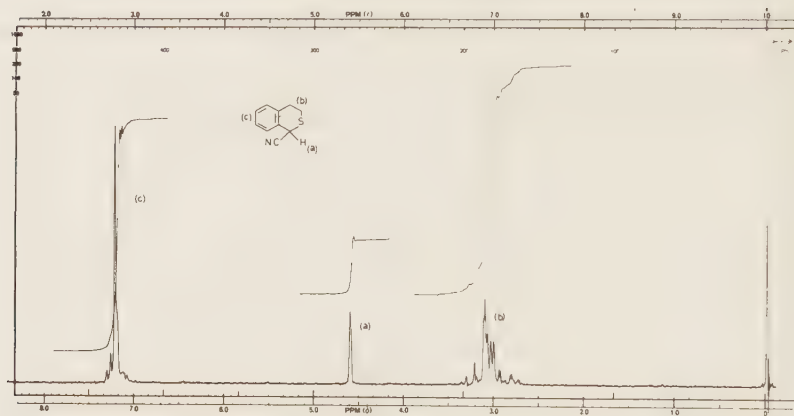


Abb. 3 : NMR-Spektrum des 1-Cyan-isothiochromans (3) in CCl_4

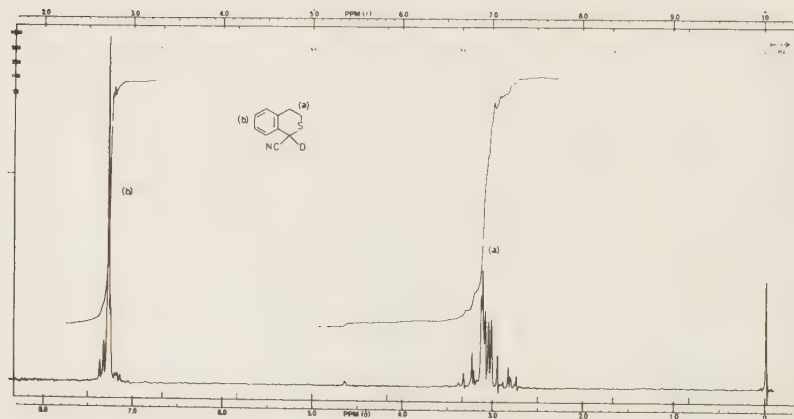


Abb. 4 : NMR-Spektrum des 1-Cyan-1-deutero-isothiochromans (13) in CCl_4

R. Schweitzer ¹¹⁾ hat gezeigt, daß die möglichen Konformationen des Isochromans (12) sich durch Umklappen rasch ineinander umwandeln und energiegelich sind. In Abbildung 5 wird das Isochroman in Analogie zu Cyclohexen in Halbsesselform als thermostabilster Form gezeigt. Substituierte Isochromane sollten eine Konformation bevorzugen und wandeln sich nicht in dem Maße um wie das unsubstituierte Produkt. In diesem Fall geben die einzelnen Protonen am C-3 und C-4 komplizierte Aufspaltungen.

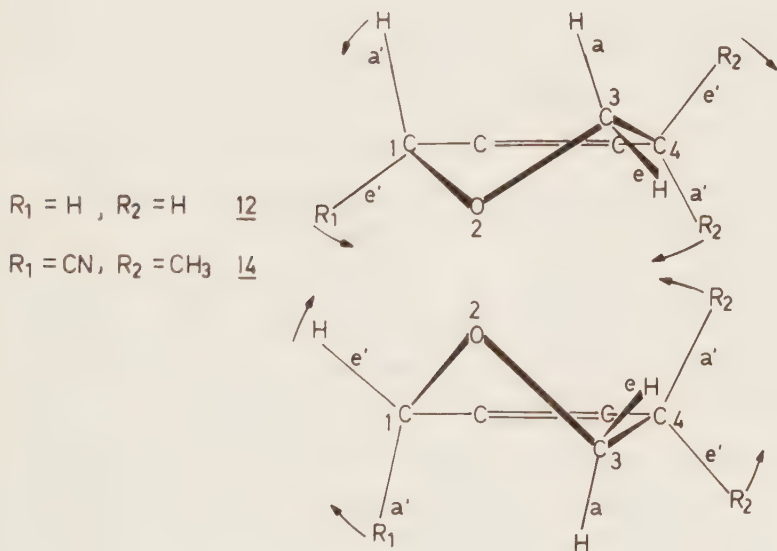


Abb. 5 : Dreiding-Modell des Isochromans (12) und 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochromans (14). Das Molekül wird von der Seite des heterocyclischen Ringes zum aromatischen Ring hin betrachtet.

Da die Bindungslängen und Winkel in Isochromanderivaten praktisch gleich sind wie in den schwefelanalogen Verbindungen, kann man erwarten, daß die komplizierten Aufspaltungen im 1-Cyan-isothiochroman und seinen Derivaten von gleicher Natur sind.

Das scharfe Singulett in der Abbildung 3 ist dem einzelnen Proton am C-1 zuzuordnen, welches durch den Anisotropie-Effekt und die elektronenziehende Wirkung der Nitrilgruppe stark zu niedrigem Feld verschoben wird. Nach Deuterierung erkennt man nur ein sehr schwaches Singulett bei 4,60 ppm (Abb. 4). Da aus theoretischen Gründen die Deuterierung am C-1 erfolgen sollte, ist die Deutung des Spektrums vom 1-Cyan-isothiochroman weitgehend gesichert.

Die NMR-Spektren der Alkylierungsprodukte (Abb. 6 und 7) zeigen wiederum, daß die Substituenten Veränderungen der Multiplettspaltungen mit sich bringen.

Laut Untersuchungen, die R. Schweitzer an 4,4-Dimethyl-1-cyan-isochroman (14) ausgeführt hat ¹¹⁾, indem die C-3-Protonen mit keinem benachbarten Proton koppeln können, bewirken die Substituenten am C-1 eine Verzerrung des heterocyclischen Ringes. Die Deformation überträgt sich im Sinne der angegebenen Richtungspfeile (Abb. 5) bis zum C-4 und verursacht dort eine Lageänderung der beiden Methylgruppen, die man in den NMR-Spektren anhand der Größe ($\delta_{\text{CH}_3\text{a}}$ - $\delta_{\text{CH}_3\text{e}}$) beobachten kann. Es ist zu erwarten, daß in 1-Cyan-isothiochroman-Derivaten ähnliche Verhältnisse vorliegen, die zugleich als Ursache der Veränderungen der Multiplettspaltung anzunehmen sind.

In Abb. 6 ist das NMR-Spektrum des 1-Methyl-1-cyan-isothiochromans (8) wiedergegeben. Das Signal bei 4,60 ppm ist völlig verschwunden; dagegen tritt bei 2,03 ppm ein scharfes Singulett für die Methylprotonen auf, zwischen

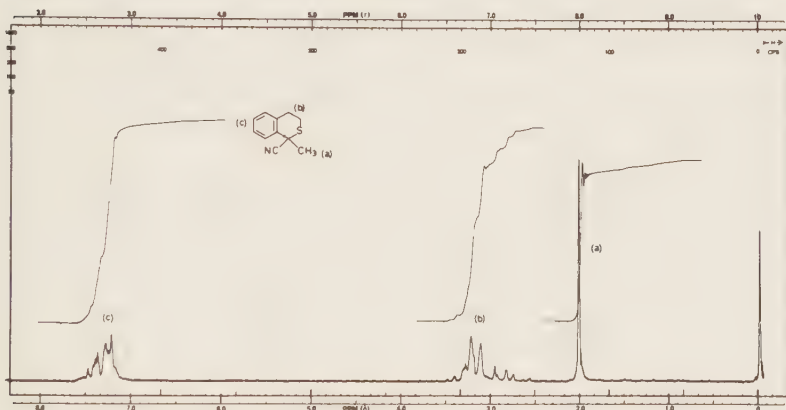


Abb. 6 : NMR-Spektrum des 1-Methyl-1-cyan-isothiochromans (8) in CDCl₃

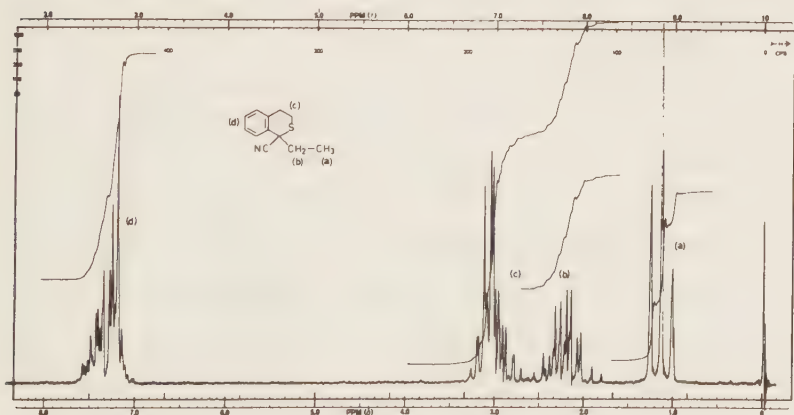


Abb. 7 : NMR-Spektrum des 1-Äthyl-1-cyan-isothiochromans (9) in CDCl₃

2,55 und 3,51 ppm liegt das Multiplett für die vier Protonen am C-3 und am C-4 und um 7,30 ppm erscheint das Multiplett der Phenylprotonen.

Das 1-Äthyl-1-cyan-isothiochroman (9) besitzt zwei diastereotope Protonen ¹³⁾ an der Kette. Die Diastereotopie der C-1-Methylenprotonen führt zu komplizierten Aufspaltungen zwischen 1,80 und 2,63 ppm. Die Methylprotonen liefern ein Triplet bei 1,15 ppm (Abb. 7).

Es ist zu erwarten, daß Verbindungen, die eine C-1-Methylengruppe enthalten, die mit keinen weiteren Protonen gekoppelt ist, relativ einfachere NMR-Spektren geben. Die Umsetzungsprodukte mit α -halogeniertem Äther (10) und mit α -halogeniertem Thioäther (11) erwiesen sich als günstige Studienobjekte.

2.1.2. Protonensignale der C-1-Substituenten in 1-Cyan- isothiochromanen

Eine Verbindung, die asymmetrische Atome und eine Methylen-Gruppe enthält, gibt im allgemeinen für die beiden diastereotopen Protonen der Methylen-Gruppe zwei getrennte und voneinander verschiedene NMR-Signale ¹³⁾. Die Diastereotopie der Methylenprotonen ist in solchen Verbindungen von der Konformation unabhängig. Die Protonen befinden sich also stets (d.h. entweder ständig oder im zeitlichen Durchschnitt) in verschiedenen Umgebungen, einerlei wie groß die Geschwindigkeit der Drehung um die zentrale C-C-Bindung ist. Da für

¹³⁾ K.Mislow, Einführung in die Stereochemie, S.87, Verlag Chemie, Weinheim 1967

diese Art von Diastereomerie molekulare Chiralität keine Voraussetzung ist, kann man im Spektrum des 1-Methoxymethyl-1-cyan-isothiochromans (10) (Abb. 8) und des 1-Methylmercaptomethyl-1-cyan-isothiochromans (11) (Abb. 9) ein AB-Spektrum beobachten (Lösungsmittel Tetrachlorkohlenstoff). Das Singulett für die Methylgruppe in 10 liegt bei 3,40 ppm und in 11 - aufgrund der geringeren Elektronegativität des Schwefels - bei 2,13 ppm, also höherem Feld. Die

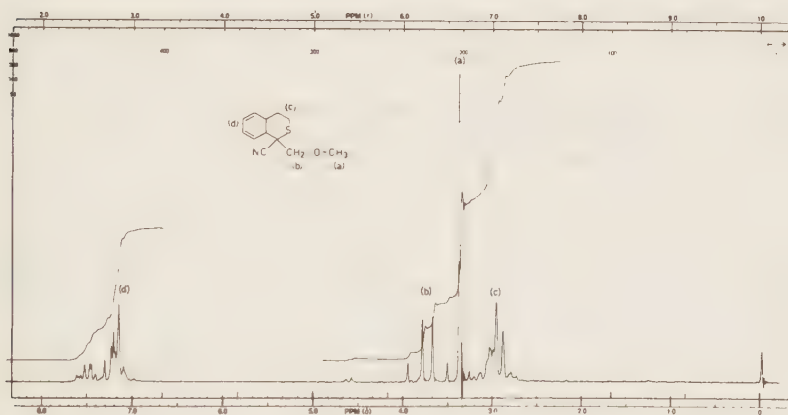


Abb. 8 : NMR-Spektrum des 1-Methoxymethyl-1-cyan-isothiochromans (10) in CCl₄

chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Methylenprotonen in der Kette sind in Tabelle 2 wiedergegeben. Um den Einfluß des Lösungsmittels zu untersuchen, wurden die Spektren in Deuterochloroform aufgenommen. Wie aus Tabelle 2 zu entnehmen ist, bringt der Wechsel des Lösungsmittels keine wesentliche Veränderung mit sich bis auf die Abweichung der chemischen Verschiebung nach tieferem Feld um einige Hz.

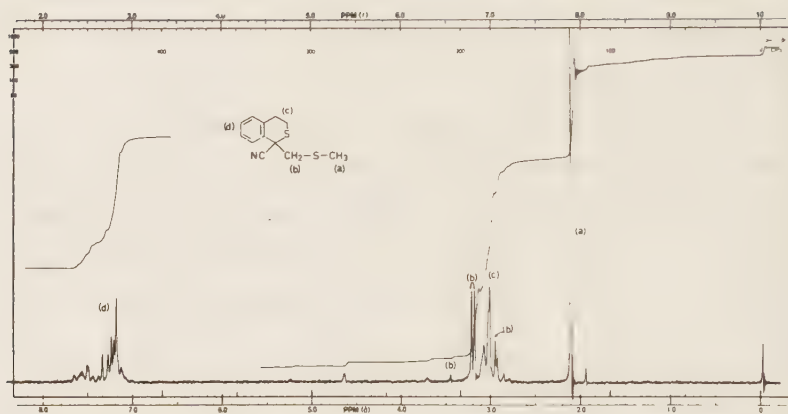


Abb. 9 : NMR-Spektrum des 1-Methylmercaptomethyl-1-cyan-isothiochromans (11) in CCl_4

Bez.	R_1	Lösungs- mittel	δ_A (ppm)	δ_B (ppm)	$\delta_A - \delta_B$ (Hz)	J_{AB} ¹⁴⁾ (Hz)
<u>10</u>	O-CH ₃	CCl_4	3,85	3,62	13,8	10
		CDCl_3	3,99	3,76	13,8	10
<u>11</u>	S-CH ₃	CCl_4	3,28	3,15	7,8	14
		CDCl_3	3,37	3,24	7,8	14

Tabelle 2

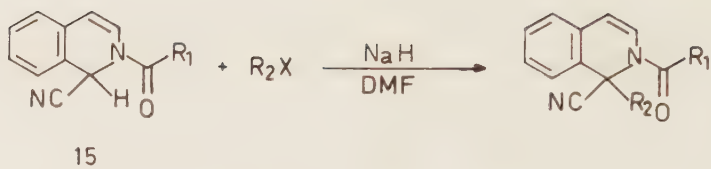
14) D.H.Williams und I.Fleming, Spektroskopische Methoden in der organ. Chemie, S.100, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968

2.2. Substitution mit einigen elektrophilen Methylengruppen

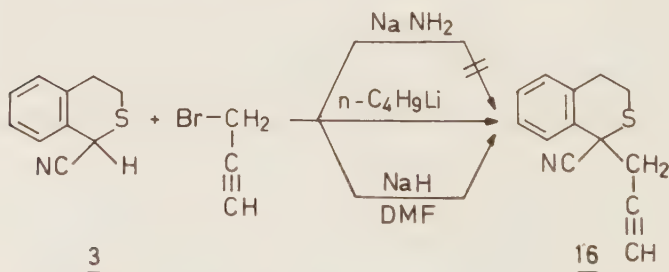
Verbindungen vom Typ $X-CH_2-Y$, wobei X ein Halogenatom und Y einen elektronenziehenden Substituenten, z.B. eine Carbonyl-, Nitril-, oder Alkingruppe darstellt, sind elektrophil und sollten ähnlich wie α -halogenierte Äther oder Thioäther mit 1-Cyan-isothiochroman reagieren. B. Unterhalt ³⁾ hatte schon eine Umsetzung mit Chloressigester und Chloracetonitril, wie zu Anfang dieser Arbeit erwähnt wurde, ohne Erfolg versucht. Beim Nacharbeiten erhielt auch ich sowohl mit diesen beiden Reagenzien als auch mit Propargylbromid oder ω -Brom-acetophenon nicht die erwarteten Produkte, obwohl trockener Stickstoff vor dem Einsetzen des Alkylierungsmittels länger als sonst eingeleitet wurde. Es konnte lediglich die Ausgangssubstanz oder polymere Produkte und in einigen Fällen sogar ein bei 250° C schmelzendes Dimer, worauf ich noch an späterer Stelle kommen werde (Seite 32), isoliert werden.

Popp und Wefer ¹⁵⁾ konnten nun die Substitution des C-1-Protons von Reissert-Verbindungen, z.B. 15, bei Verwendung von Natriumhydrid in Dimethylformamid durchführen. Nach dieser Methode, die den Vorteil hat, daß sie bei Raumtemperatur abläuft und kein Ammoniak auftritt, konnte ich die Verbindungen 8, 9, 10 und 11 in höherer Ausbeute und Reinheit erhalten. Ihre Identität wurde durch Vergleich der physikalischen Konstanten mit den nach dem Natriumamid-Verfahren hergestellten Substanzen festgestellt.

15) F.D.Popp u. J.M.Wefer, J.Heterocyclic Chem. 4, 187 (1967)



Aufgrund dieser Erfahrungen stellte ich in eisgekühltem, trockenem Dimethylformamid mit Natriumhydrid das Carbanion 7 her und gab zu der grünen Lösung unter Feuchtigkeitsausschluß das Propargylbromid und rührte noch 2 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dem Aufarbeiten lieferte die Destillation im Feinvakuum ein farbloses Öl, das beim Anreiben mit etwas Äthanol durchkristallisierte. Nach dem Umkristallisieren schmolzen die farblosen Kristalle des 1-(2-Propinyl)-1-cyan-isothiochromans (16) bei 50,5° C.



Das IR-Spektrum dieser Verbindung (Abb. 10) ist durch die scharfe Bande der C-H-Valenzschwingung der Alkingruppe bei 3,03 μ (3300 cm^{-1}), die Nitril-Valenzschwingung bei 4,48 μ (2232 cm^{-1}) und die schwache Absorption der C $\equiv$ C-Bindung im Bereich von 4,72 μ (2119 cm^{-1}) charakterisiert.

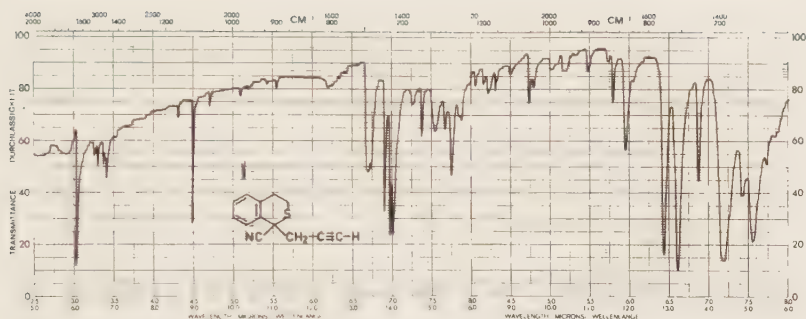


Abb. 10 : IR-Spektrum (KBr-Preßling) des 1-(2-Propinyl)-1-cyan-isothiochromans (16)

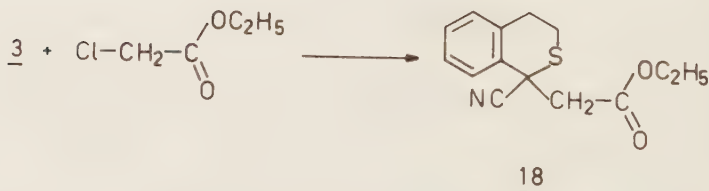
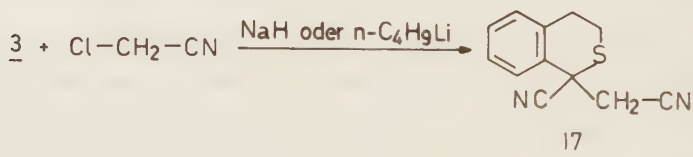
Im NMR-Spektrum, das in Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen wurde, findet man das Signal des Acetylenprotons, das mit den Methylenprotonen der Propargylgruppe über mehrere Bindungen koppelt ¹⁶⁾, als Triplet ($J = 3 \text{ Hz}$) bei 2,13 ppm. Das Signal der Methylenprotonen fällt mit dem Multipllett der C-3 und C-4-Protonen zusammen, das zwischen 2,50 und 3,50 ppm liegt und das Multipllett der Phenylprotonen tritt bei 7,50 ppm auf.

Bei einer Wiederholung des Versuchs erhielt ich nur verharzte Produkte, aus denen die Verbindung 16 nicht zu isolieren war. Um Ausgangsmaterial für weitere Reaktionen herzustellen, ging ich deshalb von der lithiumorganischen Verbindung des 1-Cyan-isothiochromans aus, zu deren Gewinnung Phenyllithium mit einer Lösung von 1-Cyan-isothiochroman in Dioxan-Äther-Gemisch umgesetzt wurde ¹¹⁾. Da die Aufar-

16) siehe 12), S. 162

beutung durch das im Reagens enthaltene Diphenyl gestört wurde, verwandte ich vorteilhafter eine Lösung von n-Butyllithium ¹⁷⁾ als Base, wobei ein gelber Niederschlag entstand. Gab ich zu der Suspension Propargylbromid, so trat allmählich eine Entfärbung ein. Nach der Aufarbeitung konnte die Verbindung 16 in relativ höherer Ausbeute erhalten werden. Somit war der Weg zu weiteren Substitutionen geebnet.

Auch bei der Reaktion mit Chloracetonitril und Chlor-essigester führt die Verwendung von n-Butyllithium zu besseren Ausbeuten, als wenn Natriumhydrid eingesetzt wurde.



Das NMR-Spektrum des 1-Cyanmethyl-1-cyan-isothiochromans (17) (Abb. 11) zeigt neben zwei Multipletts um 3,17 ppm für die C-3- und C-4-Protonen und um 7,43 ppm für die Phenylprotonen noch ein scharfes Singulett für die Methylenprotonen

17) Anmerkung: Wenn von n-Butyllithium die Rede ist, so ist stets eine etwa 20-prozent. Lösung in n-Hexan der Firma Merck gemeint.

der Kette bei 3,33 ppm. Obwohl die Methylengruppe dem asymmetrischen C-1 unmittelbar benachbart ist, liefern die geminalen Protonen kein AB-Spektrum, wie in den Verbindungen 10 und 11 (Abb. 8 und 9), sondern ein A_2 -Spektrum. Wahrscheinlich besitzen die beiden Methylenprotonen zufällig dieselbe chemische Verschiebung oder eine unterschiedliche Verschiebung wird durch schnelle Drehung um die C-1 - C-1' - Bindung gemittelt und es ist damit keine Aufspaltung zu beobachten.

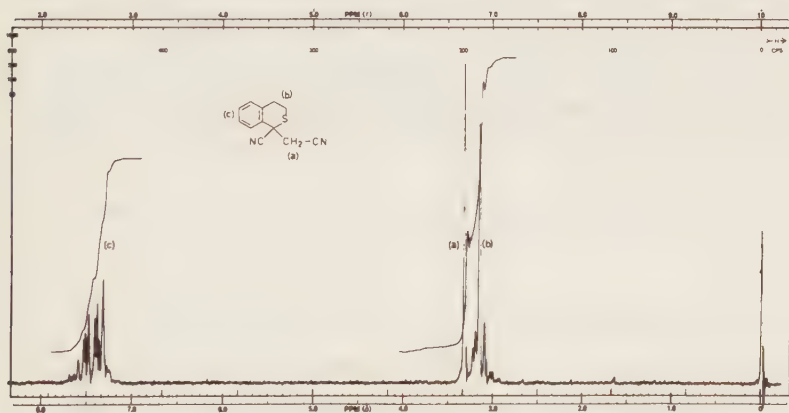


Abb. 11 : NMR-Spektrum des 1-Cyanmethyl-1-cyanoisothiochromans (17) in $CDCl_3$

In dem IR-Spektrum findet man zwei dicht aneinanderliegende Nitril-Valenzschwingungen, eine schwache bei $4,45 \mu$ (2247 cm^{-1}) und eine mittelstarke bei $4,48 \mu$ (2232 cm^{-1}). Man darf annehmen, daß die bei niedrigerer Frequenz auftretende Bande der am C-1 gebundenen Nitrilgruppe zuzu-

ordnen ist, da die Nitrilgruppe der Ausgangssubstanz (3) bei derselben Frequenz absorbiert und dem aromatischen Ring näher benachbart ist als die Nitrilgruppe der Kette. Die Verbindung 17 stellt eine im Feinvakuum destillierbare und gut kristallisierende Substanz dar.

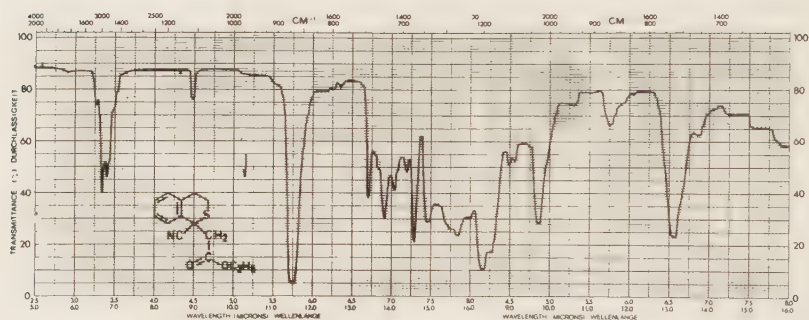


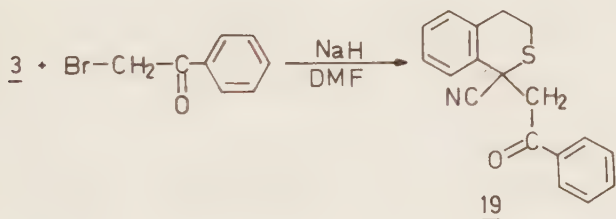
Abb. 12 : IR-Spektrum (Film) des 1-Cyan-isothiochroman-(essigsäure)-(1)-äthylesters (18)

Die Verbindung 18 konnte ich erst nach mehrmaliger Destillation im Feinvakuum als ein farbloses Öl isolieren. Ihr IR-Spektrum (Abb. 12) ist charakterisiert durch eine Nitrilbande bei $4,48 \mu$ (2232 cm^{-1}), eine C=O-Valenzschwingung bei $5,75 \mu$ (1739 cm^{-1}), eine breite asymmetrische ¹⁸⁾ Valenzschwingung bei $8,30 \mu$ (1205 cm^{-1}) und eine symmetrische Valenzschwingung der C-O-C-Gruppe bei $9,72 \mu$ (1030 cm^{-1}). Die Äthylgruppierung ist im NMR-Spektrum, das in Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen wurde, durch ein Triplet bei

18) R.T.Conley, Infrared Spectroscopy, S.146, Allyn a. Bacon, Boston 1966

1,26 ppm ($J = 7$ Hz) und ein Quartett bei 4,17 ppm ($J = 7$ Hz) gekennzeichnet. Das Signal der Methylenprotonen fällt unter Multiplett der heterocyclischen Protonen, dessen Mittelpunkt um 3,10 ppm liegt.

Wenn ich zu der grünen Carbanion-Lösung aus 3 und Natriumhydrid in Dimethylformamid eine Lösung von ω -Bromaceto-phenon in Dimethylformamid fügte, so war nach der Aufarbeitung des Ansatzes das bei 177° C schmelzende, farblose 1-Phenacyl-1-cyan-isothiochroman (19) zu isolieren, dessen Struktur mittels NMR- und IR-Spektrum bewiesen werden konnte.



Das NMR-Spektrum dieser Substanz (Abb. 13) zeigt ein AB-Signal, dessen Mittelpunkt bei 4,82 ppm ($J_{AB} = 10$ Hz) liegt. Es ist den isolierten Methylenprotonen zuzuordnen. Zwischen 2,17 und 3,50 ppm liegt das Multiplett der C-3 und C-4-Protonen. Die Signale der ortho-Protonen der Benzoylgruppe sind von den anderen aromatischen Protonensignalen getrennt und bilden ein Multiplett mit Schwerpunkt bei 8,05 ppm. Die meta- und para-Protonen finden sich zusammen mit den aromatischen Protonen des Isothiochromangerüsts zwischen 6,83 und 7,82 ppm.

Ein Vergleich der Mittelpunktslage des AB-Systems mit der chemischen Verschiebung der Methylprotonen in Aceto-

phenon ($\delta = 2,6 \text{ ppm}$) ¹⁹⁾ zeigt, daß die C-1'-Methylenprotonen in 19 bei erheblich tieferem Feld in Resonanz treten. Die Begründung ist daher sicherlich nicht in dem

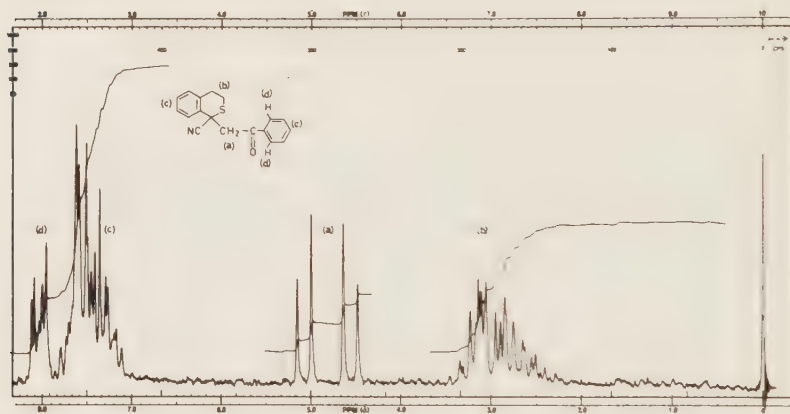


Abb. 13 : NMR-Spektrum des 1-Phenacyl-1-cyanoisothiochromans (19) in CDCl_3

Anisotropie-Effekt der Benzoylgruppe zu suchen, sondern in dem Molekül überhaupt. Offensichtlich tritt eine Wechselwirkung zwischen den isolierten Protonen und anderen Gruppen auf, infolgedessen wird die Abschirmung der Wasserstoffkerne vermindert ²⁰⁾.

Das IR-Spektrum (Abb. 14) zeigt deutlich eine Nitrilbande bei $4,46 \mu$ (2242 cm^{-1}). Die Bande der C=O-Valenzschwingung liegt genau in dem Bereich, wo die C=O-Bindung

19) siehe 14), S. 128

20) siehe 14), S. 87

des Acetophenons absorbiert ²¹⁾, und zwar bei $5,95 \mu$ (1680 cm^{-1}).

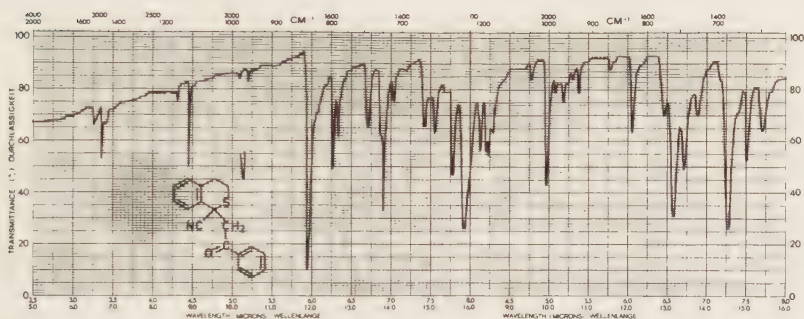


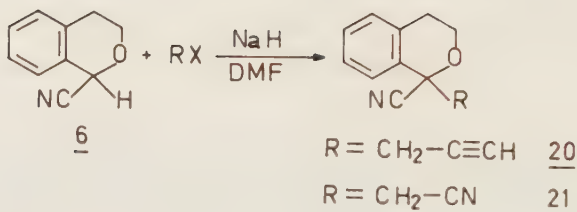
Abb. 14 : IR-Spektrum (KBr-Preßling) des 1-Phenacyl-1-cyan-isothiochromans (19)

Schließlich gelang es mir noch durch Behandeln von 1-Cyan-isochroman (6) mit Propargylbromid das 1-(2-Propinyl)-1-cyan-isochroman (20) und mit Chloracetonitril das 1-Cyan-methyl-1-cyan-isochroman (21) zu erhalten.

Die Verbindung 20, die ich in fast 90-prozent. Ausbeute isolierte, stellte eine farblose, gut kristallisierende Substanz dar, die aus Äthanol umkristallisiert bei 100°C schmolz. Das IR-Spektrum der Substanz zeigt für die C-H-Bindung der Alkingruppe eine Absorption bei $3,02 \mu$ (3310 cm^{-1}), für die $\text{C}\equiv\text{C}$ -Bindung bei $4,70 \mu$ (2128 cm^{-1}) und für die Nitrilgruppe eine nur sehr schwache Bande bei $4,48 \mu$ (2232 cm^{-1}). Diese Erscheinung steht in Einklang mit früheren Beobachtungen an Nitrilen mit α -ständiger Äthergruppierung ^{3) 22)}.

21) K.Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, S.166, Holden-Day Inc., San Francisco und Nankodo Company Ltd., Tokyo 1962

22) L.Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chem. Konstitution, 2.Aufl., S.205, Verlag D.Steinkopff, Darmstadt 1966

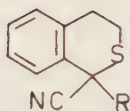


Das IR-Spektrum von 21 zeigt deutlich eine scharfe Bande bei $4,43 \mu$ (2257 cm^{-1}) für die Nitrilgruppe des Cyanmethyl-Restes und dicht daneben eine sehr schwache Absorption bei $4,48 \mu$ (2232 cm^{-1}) für die C-1-Nitrilgruppe.

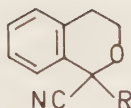
Versuche ω -Bromacetophenon oder Chloressigsäureäthylester in Anlehnung an die Darstellung von 18 und 19 mit 1-Cyan-isochroman (6) umzusetzen, schlugen fehl. Auch ein Wechseln der Kondensationsmittel brachte keinen Erfolg.

Faßt man die bisherigen Ergebnisse zusammen (Tabelle 3), so muß man feststellen, daß die Erwartung zu hoch geschätzt worden ist, daß die Substitutionsmittel vom Typ $\text{X-CH}_2\text{-Y}$ mit dem 1-Cyan-isothiochroman oder dem 1-Cyan-isochroman, wie zu Anfang dieses Abschnittes erwähnt wurde, gut reagieren würden.

Die Versuchsergebnisse machen wahrscheinlich, daß ein Proton der Methylengruppe des Substitutionsmittels aufgrund der Aktivierung durch die benachbarten Gruppen abgespalten und vom C-1 des Carbanions der Ausgangsverbindung gebunden wird, bevor ein elektrophiler Angriff stattfinden kann. Das Carbanion des 1-Cyan-isochromans ist durch das α -ständige Sauerstoffatom reaktiver als das Carbanion der schwefelanalogen Verbindung.



16-19



20,21

Bez.	R	Ausb. nach NaH-Methode (%)	Ausb. nach Li-C ₄ H ₉ -Methode (%)
<u>16</u>	CH ₂ -C≡C-H	50 (nicht repro- duzierbar)	78
<u>17</u>	CH ₂ -CN	20	50
<u>18</u>	CH ₂ -CO-OC ₂ H ₅	24	30
<u>19</u>	CH ₂ -CO-C ₆ H ₅	29	nicht ausgeführt
<u>20</u>	CH ₂ -C≡C-H	88	nicht ausgeführt
<u>21</u>	CH ₂ -CN	wenige Kri- stalle	37

Tabelle 3

Offensichtlich spaltet die Methylengruppe des Propargylbromids weniger leicht ein Proton ab, weshalb die Reaktion mit diesem Reagens ziemlich glatt verläuft.

2.3. Arylierung

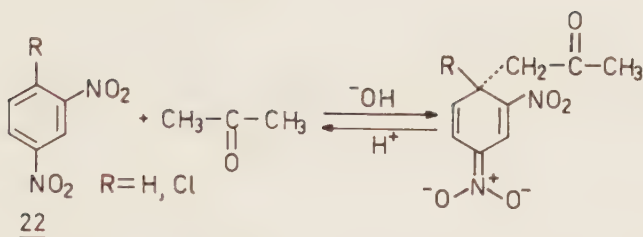
Piccirilli und Popp ²³⁾ konnten zeigen, daß die Reissert-Verbindungen (15) am C-1 aryliert werden können. Sie lösten diese und 2,4-Dinitrofluorbenzol in trockenem Dimethylformamid und gaben eine äquivalente Menge Natriumhydrid hinzu. Nach 1 1/2-stündigem Rühren und Hydrolyse mit Eis konnten die beiden Autoren die Arylierungsprodukte sofort isolieren.

Gab ich zu einer Lösung von 1-Cyan-isothiochroman und Dinitrofluorbenzol in Dimethylformamid eine äquivalente Menge Natriumhydrid in 50-prozent. Paraffin-Suspension, so trat sofort eine Violettfärbung unter Selbsterwärmung ein. Nach mehrstündigem Rühren verschwand diese Färbung nicht. Das durch Zusatz von Eis hydrolysierte Gemisch wurde mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, wobei die Violettfärbung sowohl in die wäßrige als auch in die organische Phase überging und eine Trennung erschwerte.

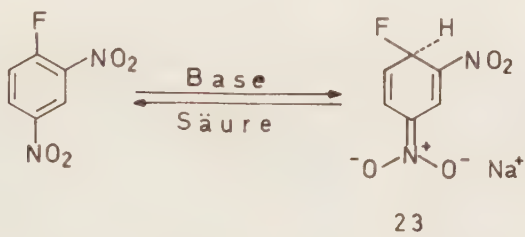
Foster und Mackie ²⁴⁾ beschrieben eine Rotfärbung von Dinitrobenzolderivaten (22) mit C-H-aciden Verbindungen in Gegenwart von Alkali, die durch Anlagerung eines Carbanions an den aromatischen Kern gedeutet wurde. Diese Reaktion wird als "Janovski-Reaktion" bezeichnet. Die farbige Verbindung ließ sich in ihre Komponenten durch Zusatz von Säuren zurückspalten.

23) R.Piccirilli u. F.D.Popp, Can.J.Chem. 47, 3261 (1969)

24) R.Foster u. R.K.Mackie, Tetrahedron (London)
19, 691 (1963)

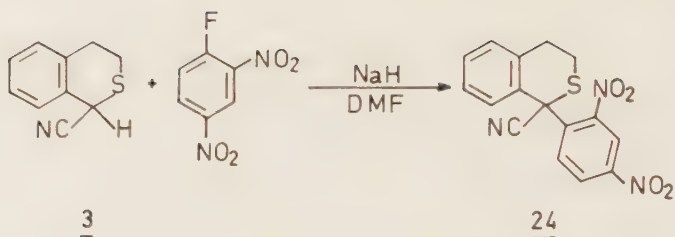


Eine Violettfärbung entsteht aber auch, wenn man Natriumhydrid zu einer Lösung von Fluordinitrobenzol in Dimethylformamid gibt. Das Fluordinitrobenzol scheint basenempfindlich zu sein und reagiert mit Natriumhydrid wahrscheinlich unter Bildung eines Salzes ²⁵⁾ 23, das in dem Lösungsmittel eine Violettfärbung gibt. Durch Ansäuern wird die Lösung entfärbt.



Deshalb säuerte ich mein zweiphasiges Gemisch mit verdünnter Salzsäure an, wodurch die Violettfärbung verschwand und die Trennung erleichtert wurde. Nach Eindampfen der organischen Phase erhielt ich ein öliges Gemisch, aus dem schwachgelbe Kristalle zu isolieren waren, die aus Methylenchlorid/Äthanol-Gemisch umkristallisiert bei 180° C schmolzen.

25) L.F.Fieser u. M.Fieser, organische Chemie, S.822, Verlag-Chemie, Weinheim 1968



Das IR-Spektrum dieser Substanz (Abb. 15) lehrt, daß die erwartete Verbindung 1-Cyan-1-(2,4-dinitrophenyl)-isothiochroman (24) entstanden war, da neben der Nitril-Bande bei $4,48 \mu$ (2232 cm^{-1}) zwei starke NO_2 -Banden bei $6,46 \mu$ (1548 cm^{-1}) für die asymmetrische und bei $7,37 \mu$ (1357 cm^{-1}) für die symmetrische Valenzschwingung auftraten.

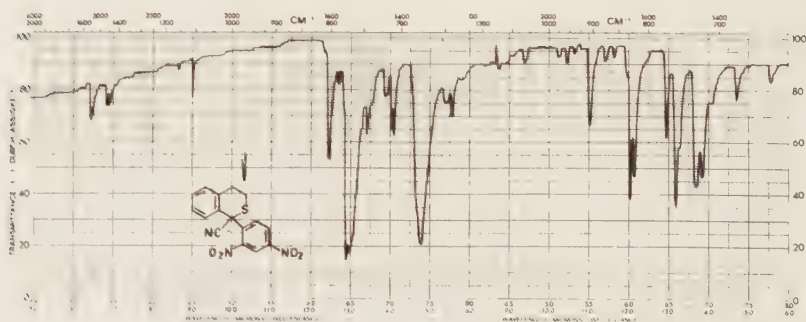
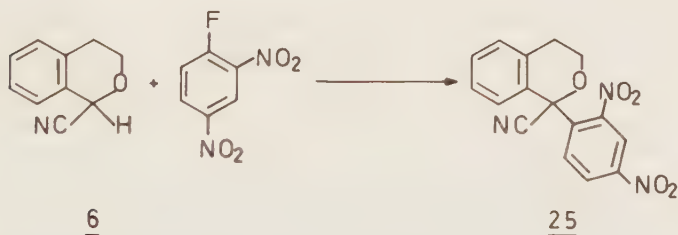


Abb. 15 : IR-Spektrum (KBr-Preßling) des 1-Cyan-1-(2,4-dinitrophenyl)-isothiochromans (24)

Arbeitete man wiederum mit 1-Cyan-isochroman (6) unter den gleichen Bedingungen, so beobachtete man beim Einsetzen des Natriumhydrids eine heftige Reaktion unter starkem Auf-

schäumen. Aus diesem Ansatz erhielt ich nach der Aufarbeitung nicht die erwartete Verbindung 25, sondern eine farblose, bei 237°C schmelzende Substanz, deren IR-Spektrum keine NO_2 -Banden aufwies. Es handelte sich um ein Dimer, worauf ich an späterer Stelle eingehen werde.

Wurde zu einer eisgekühlten Lösung von 6 eine äquivalente Menge Natriumhydrid gegeben, so entstand das gelbe Carbanion unter Wasserstoffentwicklung. Ließ man nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung das Dinitrofluorbenzol langsam zutropfen, so erhielt man nach der üblichen Aufarbeitung blattförmige, schwachgelb gefärbte Kristalle, die bei 183°C schmolzen. Das Entstehen des 1-Cyan-1-(2,4-dinitrophenyl)-isochromans (25) wurde durch das IR- und NMR-Spektrum bewiesen.



Im IR-Spektrum war keine Nitril-Absorption zu erkennen ²²⁾; es zeigte aber zwei für eine NO_2 -Gruppe charakteristische, starke Banden bei $6,46\ \mu$ ($1548\ \text{cm}^{-1}$) und bei $7,36\ \mu$ ($1359\ \text{cm}^{-1}$) neben den Banden für die aromatische C-H-Valenzschwingung bei $3,23\ \mu$ ($3096\ \text{cm}^{-1}$) und für die Phenylgruppe bei $6,20\ \mu$ ($1613\ \text{cm}^{-1}$). Das NMR-Spektrum in Deuteriochloroform zeigte

vier Multipletts jeweils zwischen 2,45 und 3,68 ppm für die Protonen am C-4, um 4,33 ppm für die Protonen am C-3, zwischen 6,78 und 7,62 ppm für die aromatischen Protonen des Isochromangerüsts und um 8,45 ppm für die aromatischen Protonen der Dinitrophenyl-Gruppe. Die Intensitäten der Signale standen im Verhältnis 2 : 2 : 4 : 3.

2.4. Acylierung

Versuche 1-Cyan-isothiochroman mit Benzoylchlorid unter Verwendung von Natriumamid als Kondensationsmittel zu acylieren, führten zu einem Gemisch von Benzamid, Tribenzoylamid und Ausgangsverbindung. Die Bildung der beiden Amide wurde von R. Schweitzer ¹¹⁾ in seiner Arbeit schon beschrieben.

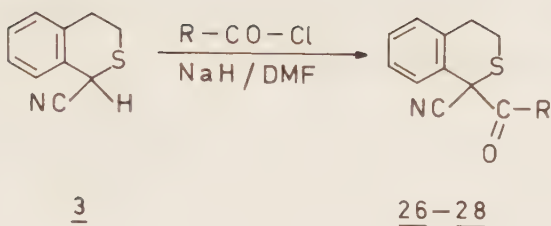
Demgegenüber liefert die Anwendung einer Phenyllithiumlösung ^{11) 26)} als Base das gewünschte 1-Benzoyl-1-cyan-isothiochroman (26) in 23-prozent. Ausbeute, auch in erheblich höherer Ausbeute konnte dieses erhalten werden, wenn man das mit Natriumhydrid hergestellte Anion verwendete ^{27) 28)}.

Ausgehend von Chlorameisensäuremethylester erhielt ich weiter 1-Cyan-isothiochroman-1-carbonsäuremethylester (27) und von Diäthylcarbamoylchlorid 1-Cyan-isothiochroman-1-carbonsäurediäthylamid (28).

26) V.Hitzel, Inaugural-Diss. Marburg 1969

27) F.D.Popp u. J.M.Wefer, Chem.Comm. 207 (1966)

28) J.R.Kershaw u. B.C.Uff, Chem.Comm. 331 (1966)



Bez.	R	Sdp. (°C / Torr)	Schmp. (°C)	Ausbeute (%)
<u>26</u>	-C ₆ H ₅	120-130/0,01	143-145	98
<u>27</u>	-O-CH ₃			37
<u>28</u>	-N(C ₂ H ₅) ₂		114-115	60

Tabelle 4: 1-Acyl-Verbindungen des 1-Cyan-isothiochromans

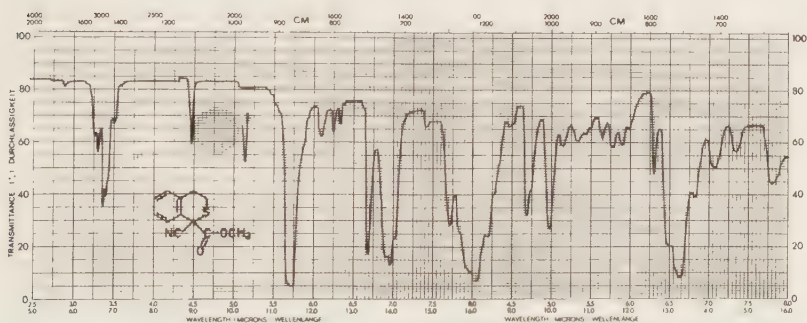


Abb. 16 : IR-Spektrum (Film) des 1-Cyan-isothiochroman-1-carbonsäuremethylesters (27)

Die IR-Spektren (Abb. 16, Tabelle 5) zeigten, daß die gewünschten Produkte entstanden waren, da neben der Nitril-Bande eine Carbonyl-Bande auftrat.

Bez.	R	$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$		$\nu_{\text{C}=\text{O}}$	
		$\lambda(\mu)$	$\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$	$\lambda(\mu)$	$\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$
<u>26</u>	$-\text{C}_6\text{H}_5$	4,51	2217	5,73	1745
<u>27</u>	$-\text{O}-\text{CH}_3$	4,46	2242	5,72	1748
<u>28</u>	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	4,47	2237	6,10	1639

Tabelle 5 : IR-Daten der Acylierungsprodukte (26 und 28 wurden als KBr-Preßlinge und 27 als Film vermessen)

2.5. Über Dimerisierungsprodukte von 1-Cyan-isothiochroman und 1-Cyan-isochroman

Wie bereits im Kapitel 2.2. erwähnt, entstand eine bei 250°C schmelzende Substanz in einigen Fällen, wo eine Substitution an 1-Cyan-isothiochroman fehlschlug. Die Analyse der Substanz wies auf die Bruttoformel $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}_2$. Im Massenspektrum (Abb. 21a) fand sich in Übereinstimmung damit der Molekülpeak bei $m/e = 348$ und im IR-Spektrum (Abb. 19a) war die Nitril-Bande bei $4,50 \mu$ (2222 cm^{-1}) noch zu sehen.

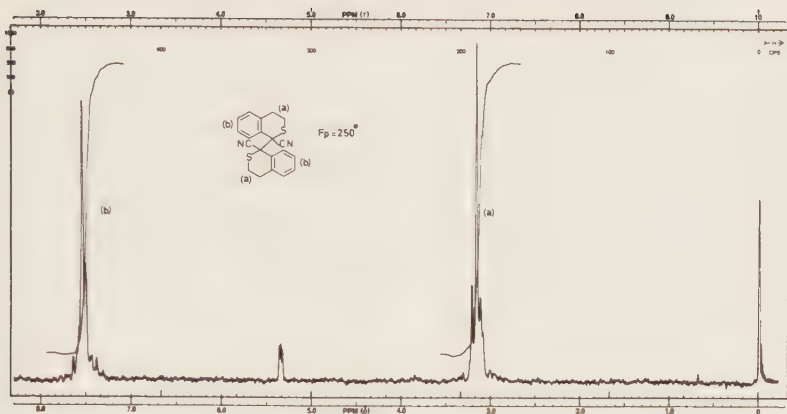
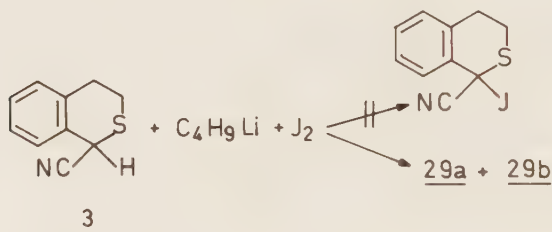


Abb. 17 : NMR-Spektrum der Substanz 29a in CD_2Cl_2 ;
das Signal bei 5,33 ppm gehört dem Lösungsmittel

Das NMR-Spektrum (Abb. 17) wies auf folgende Strukturelemente hin: 4 Methylengruppen, deren 8 Protonen als Multi-
plett zwischen 2,82 und 3,50 ppm in Resonanz treten, sowie
zwei jeweils zweifach substituierte Benzolgerüste, deren
Multipllett für 8 Protonen zwischen 7,27 und 7,83 ppm zu
sehen ist. Die Intensität der Signale steht im Verhält-
nis 1 : 1.

Auf der Suche nach einer durchsichtigen und reproduzier-
baren Synthese dieser Verbindung metallierte ich 1-Cyan-
isothiochroman mit n-Butyllithium und setzte anschließend
mit Jod um. Das Ende der Reaktion war an der Braunfärbung
nicht mehr umgesetzten Jods zu erkennen. Das Gemisch wurde
von dem entstandenen Niederschlag, der aus Lithiumjodid

bestand, durch eine Nutsche abgetrennt und mit einer Lösung von Natriumthiosulfat geschüttelt, um das überschüssige Jod zu entfernen. Beim Einengen am Umlaufverdampfer fielen farblose Kristalle aus, die kein Jod enthielten und nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äthanol bei 250° C schmolzen. Ein Gemisch mit dem früher erhaltenen Produkt (29a) zeigte keine Schmelzpunktdepression und das IR-Spektrum war identisch mit dem von 29a (Abb. 19a).



Engte man die Lösung weiter ein, so isolierte man eine zweite kristalline Substanz, in der sich wiederum kein Jod nachweisen ließ. Aus Chloroform/Äthanol umkristallisiert schmolz sie bei 165° C. Im IR-Spektrum (Abb. 19b) findet man wieder eine Nitril-Bande bei 4,48 μ (2232 cm^{-1}). Die Analyse dieser Substanz ergab ebenfalls die Bruttoformel $C_{20}H_{16}N_2S_2$ und auch im Massenspektrum (Abb. 21b) fand sich der Molekülpeak bei $m/e = 348$. Im NMR-Spektrum (Abb. 18) liegen zwei Multipletts jeweils zwischen 2,00 und 3,24 ppm und zwischen 7,00 und 7,82 ppm. Man muß daher annehmen, daß hier dieselben Gruppierungen wie bei 29a vorliegen.

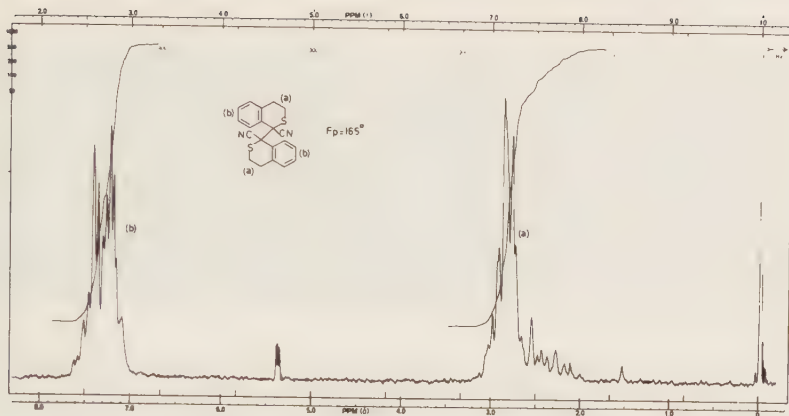
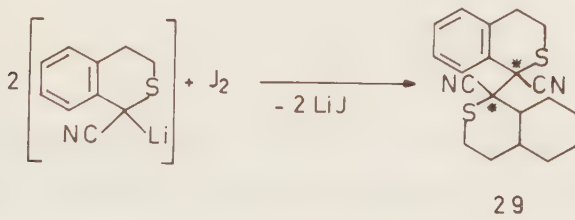


Abb. 18 : NMR-Spektrum von 29b in CD_2Cl_2 ; das Signal bei 5,33 ppm gehört dem Lösungsmittel

Bei der Umsetzung des Carbanions von 1-Cyan-isothiochroman mit Jod entstehen somit zwei Isomere eines Dimers 29, deren Zuordnung zu bestimmen als nächstes Ziel galt.



29 besitzt zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, bei seiner Synthese kann also sowohl ein inaktives Racemat (DL-Form) sowie die ebenfalls inaktive Mesoform auftreten ²⁹⁾.

²⁹⁾ siehe 25), S. 95

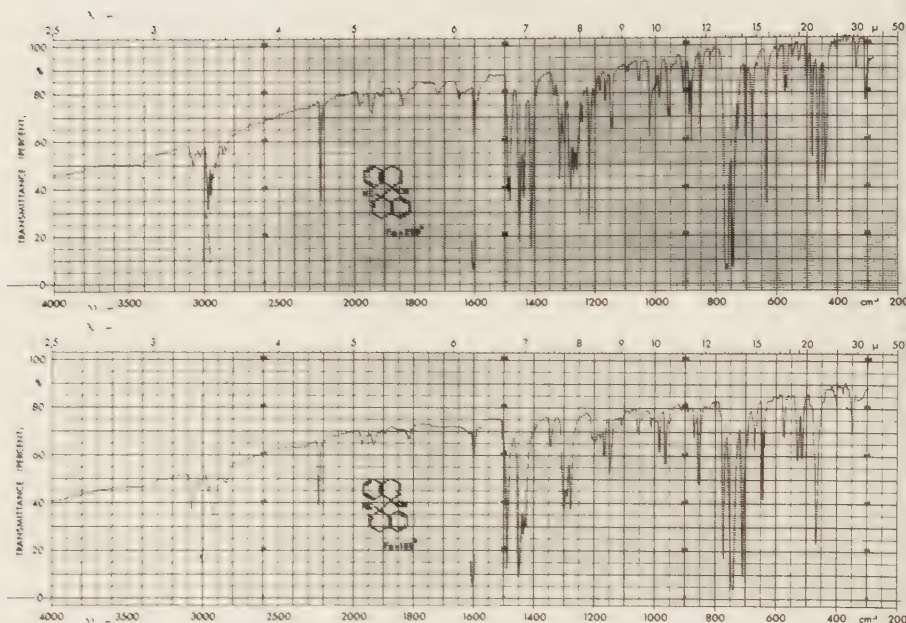


Abb. 19 : IR-Spektren (KBr-Preßlinge)

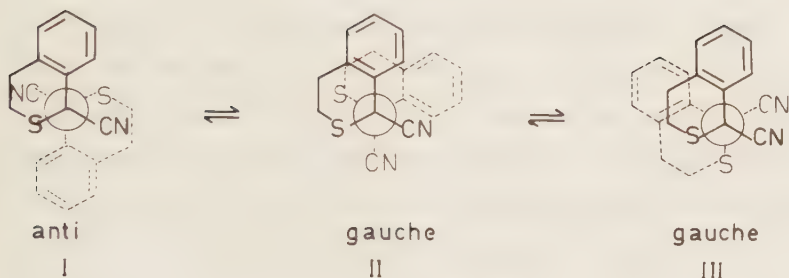
- a) von 29a (oben)
- b) von 29b (unten)

Die Newman-Projektionsformeln der beiden diastereomeren 1,1'-Dicyan-1,1'-bi-isothiochromane sind in Abb. 20 wiedergegeben.

Ein Molekül der Struktur von 29 kann als ein Äthan-Derivat aufgefaßt werden, das durch Drehung um die C-C-Bindung mehrere Konformere geben kann. Für die meso-Form des 1,1'-Dicyan-1,1'-bi-isothiochromans können in einer Lösung drei Konformere (I, II und III) existieren ³⁰⁾,

³⁰⁾ E.L.Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S. 151, Verlag-Chemie, Weinheim 1966

MESO - FORM



DL-PAAR

(nur ein Enantiomer abgebildet)

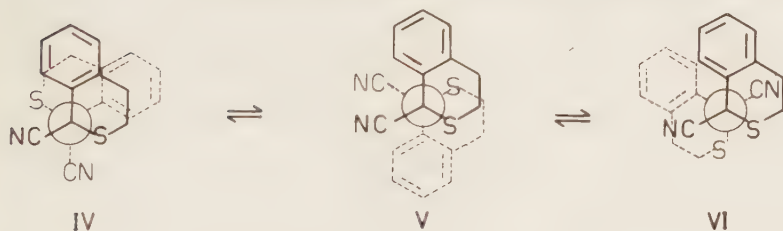
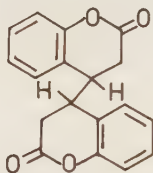


Abb. 20 : Die Newman-Projektion von 29

von denen das Anti-Konformer energetisch begünstigt ist, da die Benzolringe am weitesten voneinander entfernt sind. Da dieses Konformer antiparallel ist, wird das Molekülmoment der Mesoform ganz niedrig sein.

Im diastereomeren DL-Paar ist das Konformer V energetisch begünstigt, sein Dipolmoment sollte merklich größer als das der durch höhere Symmetrie charakterisierten Meso-Verbindung sein. Der Versuch einer Zuordnung der isolierten Diastereomere durch Dipolmessung stieß aber wegen der geringen Löslichkeit in Benzol oder Dioxan auf Schwierigkeiten.

Abb. 20 zeigt, daß die meso-Form ein Gemisch aus einem symmetrischen (S_2) ³¹⁾, antiparallelen Konformer und zwei ineinander umwandelbaren enantiomeren gauche-Konformeren ist. In festem Zustand liegt aus theoretischen Gründen als stabilste Form das Anti-Konformer ^{32) 33) 34)} vor. Im IR-Spektrum sollte die DL-Form dann mehr Absorptionsbanden aufweisen als die meso-Form, da symmetrisch zum Symmetriezentrum erfolgende Schwingungen IR-inaktiv sind ³⁵⁾. H.H. Huang ³⁶⁾ fand diese Annahme bestätigt beim meso- bzw. DL-Bis-dihydrocumarin (30); er konnte die durch Dipolmessung ermittelte Zuordnung durch entsprechende Daten der IR-Spektren stützen.



30

In der Tat weichen die IR-Spektren von 29a und 29b beträchtlich voneinander ab. Bei 29a (Abb. 19a) erkennt man - besonders im "fingerprint"-Bereich - mehr Banden als bei 29b (Abb. 19b). Einige Banden, die im Spektrum von 29a

31) siehe 13), S. 29 u. 83

32) siehe 30), S. 153 u. 163

33) H.R.Christen, Grundlagen der organischen Chemie, S. 77, Verlag-Sauerländer Aarau, Diesterweg Salle-Frankfurt a.M. 1970

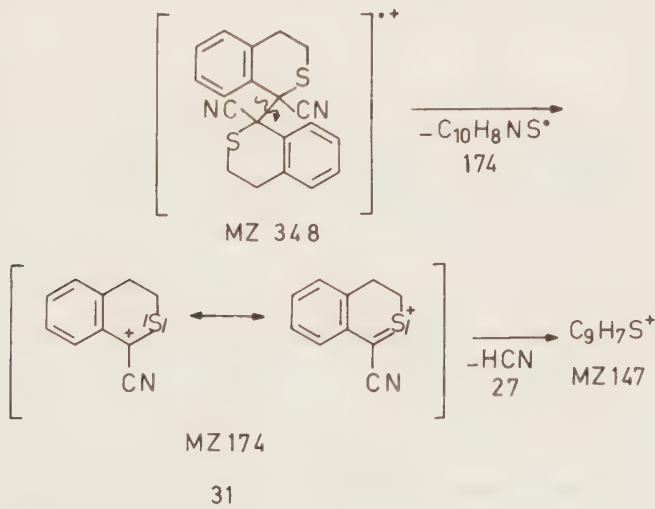
34) N.Sheppard, Adv.Spectroscopy 1, 288 (1959)

35) siehe 18), S. 12

36) H.H.Huang, Tetrahedron (London) 26, 3917 (1970)

enthalten sind, finden sich im Spektrum von 29b ebenfalls aber verschoben. Man kann dies als Hinweis darauf ansehen, daß das bei 250°C schmelzende Produkt (29a) die DL-Form ist und das bei 165°C schmelzende die meso-Form.

Auch massenspektroskopisch verhalten sich beide Isomere unterschiedlich. Das Spektrum von 29a (Abb. 21a) hat eine verblüffende Ähnlichkeit mit dem Spektrum eines Kohlenwasserstoffs ³⁷⁾. Das Auftreten einer Spitze bei $m/e = 174$ schließt die Bildung eines doppelt positiv geladenen Moleküls nicht aus. Während der base peak in diesem Fall bei $m/e = 43$ liegt, zeigt das unter gleichen Bedingungen aufgenommene Massenspektrum von 29b (Abb. 21b) den base peak bei $m/e = 174$. Das Molekül wird in diesem Fall anscheinend sofort gespalten unter Bildung des mesomeriestabilisierten Ions 31, das u.a. weiter HCN abgeben kann.



37) H.Kienitz, Massenspektrometrie, Verlag-Chemie, S. 444, Weinheim 1968

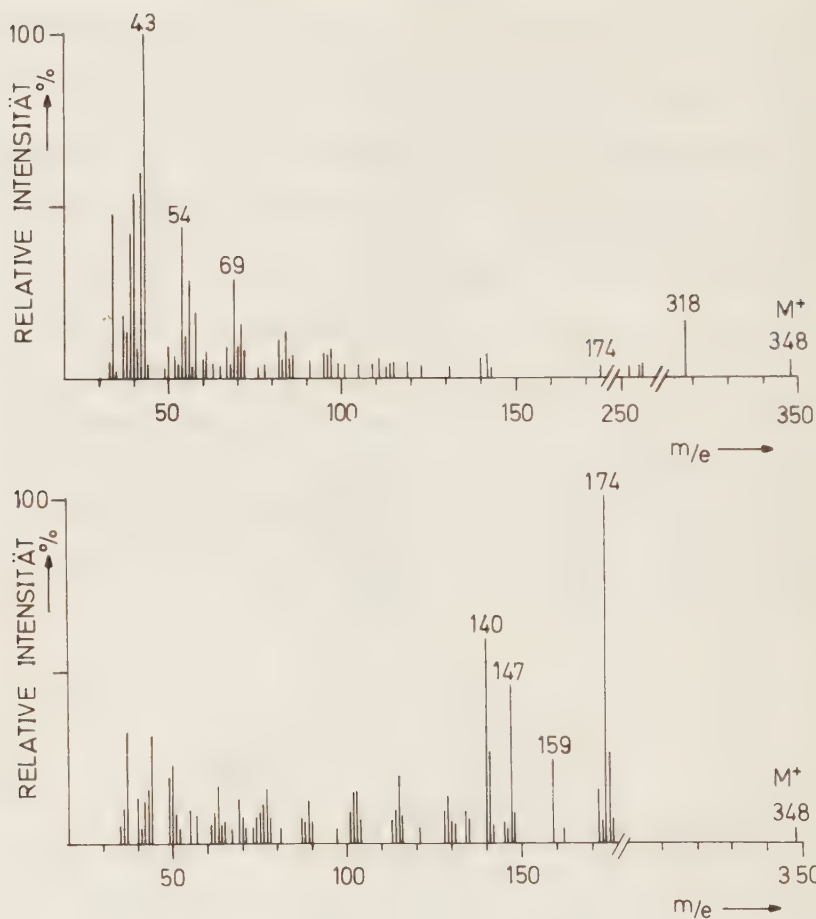


Abb. 21 a) Das Massenspektrum von 29a (oben)
b) Das Massenspektrum von 29b (unten)

Offensichtlich werden also aus den beiden Substanzen aufgrund der verschiedenen räumlichen Anordnung ungleiche Bruchstücke gebildet. In 29b scheint die (C-1)-(C-1)'-Bindung, die die Grundgerüste verbindet, leichter angreifbar zu sein,

da die funktionellen Gruppen hier antiparallel stehen. Demgegenüber ist die (C-1)-(C-1)''-Bindung in 29a von den funktionellen Gruppen offenbar so abgeschirmt, daß die Spaltung an dieser Stelle behindert wird; man beobachtet infolgedessen in höherem Ausmaß Angriffe am Gerüst des Moleküls, die zu Bruchstücken führen, welche charakteristisch für Kohlenwasserstoffe sind. Eine Röntgenstrukturuntersuchung zur Unterstützung dieser Annahme konnte leider nicht durchgeführt werden, weil trotz mehrerer Umkristallisationsversuche keine dazu geeigneten Kristalle erhalten wurden.

In der mir zugänglichen Literatur fand ich keine Angaben über eine massenspektroskopische Untersuchung derartiger Verbindungen. Beschrieben wurde lediglich ³⁸⁾ eine Retro-Diels-Alder-Spaltung bei Isothiochroman (4) und Isochroman (12), für die ich aber weder bei 29a noch bei 29b einen Hinweis fand. Eingehende Untersuchungen in dieser Richtung hätte den Rahmen dieser Arbeit überschritten und sollen einer späteren Bearbeitung überlassen werden.

Wurde 1-Cyan-isochroman (6) mit Jod in gleicher Weise wie im Eingang dieses Kapitels beschrieben behandelt, so erhielt ich eine bei 237° C schmelzende Substanz, die mit Hilfe des Mischschmelzpunktes und des IR-Spektrums ebenfalls als Dimer erkannt wurde, das im Abschnitt 2.3 bereits erwähnt ist. Ein zweites Produkt war weder durch weiteres Einengen der Mutterlauge noch durch fraktionierte Kristalli-

38) A.G.Loudon, A.Maccol u. K.S.Wong, J.chem.Soc.
B 1970, 1727

sation oder Dünnschichtchromatographie zu isolieren. Destillierte ich die eingeeengte Mutterlauge, so ging lediglich nicht umgesetzte Ausgangsverbindung über und aus dem Destillationsrückstand konnten nur Kristalle isoliert werden, die mit dem zunächst erhaltenen Produkt identisch waren.

Die Elementaranalyse dieses Produktes wies auf die Bruttoformel $C_{20}H_{16}N_2O_2$. Von der Ausgangssubstanz 6 unterscheidet sich das Oxydationsprodukt durch das IR- und NMR-Spektrum, sowie Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt. Für das NMR-Spektrum (Abb. 22) charakteristisch sind drei Multipletts im

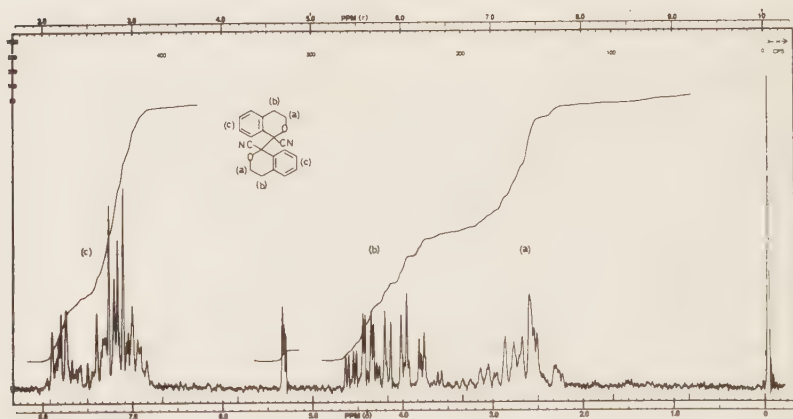
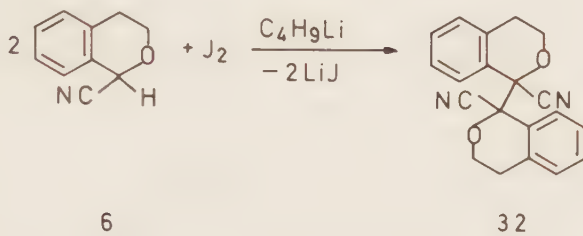


Abb. 22 : NMR-Spektrum des 1,1'-Dicyan-1,1'-bi-isochromans (32) in CD_2Cl_2 ; das Signal um 5,3 ppm gehört dem CD_2Cl_2

Intensitätsverhältnis 1 : 1 : 2, deren Schwerpunkte um 2,8, 4,1 und 7,4 ppm liegen und es fehlt ein Singulett für das C-1-Proton zwischen 5 - 6 ppm ¹¹⁾. Im Massenspektrum fand sich jedoch keine Spitze bei $m/e = 316$, sondern ein base peak

bei $m/e = 158$. Ähnlich wie beim Schwefelanalogen 29b scheint also primär eine Spaltung einzutreten und das Molekölion kann nicht erfaßt werden.



Für weitere spektroskopische Untersuchungen versuchte ich die Nitrilgruppen von 29a, 29b und 32 durch verschiedene Reaktionen umzuwandeln. Eine Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid, die zu Aminen führen sollte, scheiterte an der Schwerlöslichkeit der Substanzen in Äther, Tetrahydrofuran oder Glykoldimethyläther. Erhitzen mit alkalischer, äthanolischer Wasserstoffperoxidlösung, in der sich die Substanz nicht löste, für mehrere Stunden bewirkte ebenfalls keinen Angriff und ich erhielt die Ausgangsverbindungen unverändert zurück. Auch Versuche zur Verseifung mit Schwefelsäure oder mit einem Gemisch von konzentrierter Salzsäure und Eisessig brachten kein Ergebnis, während das Erhitzen mit 48-prozent. Bromwasserstoffsäure ³⁹⁾ ⁴⁰⁾ zu weitgehender Zersetzung führte.

39) R.M.Anker, A.H.Cook u. J.M.Heilbron, J.Chem.Soc. (London) 1945, 919

40) R.A.Barnes u. R.Miller, J.Amer.chem.Soc. 82, 4960 (1960)

2.6. Oxydation von 1-Alkyl-1-cyan-isothiochromanen

Die Oxydation von Isothiochroman (4) und C-1-substituierten Isothiochromanen mit Phthalmonopersäure oder mit Wasserstoffperoxid/Eisessig, die zu den entsprechenden Sulfonen führt, wurde in der Literatur bereits an mehreren Stellen ²⁾ ⁴¹⁾ beschrieben.

An einigen, von mir erstmals gewonnenen alkylierten 1-Cyan-isothiochromanen sollte nun versucht werden, die Oxydation unter den gleichen Bedingungen durchzuführen, die weitere Sulfone liefern mußte. Solche Derivate kristallisieren besser und lassen sich oft in höherer Reinheit isolieren als die nichtoxydierten Verbindungen.

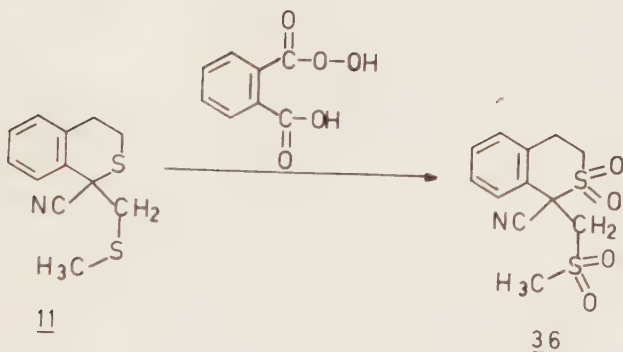
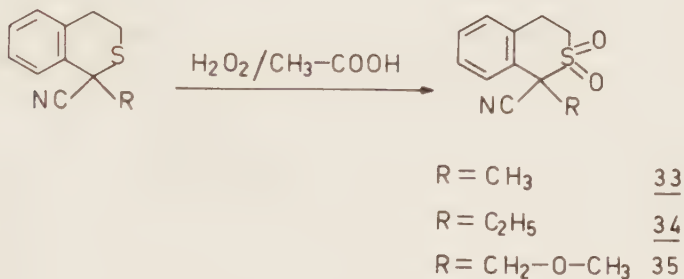
Wurde 8, 9 oder 10 in Eisessig gelöst mit Wasserstoffperoxid zwei Stunden im Wasserbad erwärmt, so erhielt man beim Einengen des Ansatzes am Umlaufverdampfer entweder sofort eine feste Substanz oder ein öliges Produkt, das nach Anreiben mit etwas Äthanol kristallin wurde. Die IR-Spektren der so erhaltenen Substanzen wiesen auf das Entstehen der erwarteten Sulfone durch das Auftreten von asymmetrischen SO₂-Valenzschwingungen zwischen 7,46 μ und 7,69 μ (1340 - 1300 cm⁻¹) und symmetrischen SO₂-Valenzschwingungen zwischen 8,62 μ und 8,81 μ (1160 - 1135 cm⁻¹) neben einer Nitril-Bande bei 4,45 μ (2247 cm⁻¹).

Lediglich der Ansatz mit 1-Methylmercaptomethyl-1-cyan-isothiochroman (11) ergab ein ganz zähes Öl, das nicht fest werden konnte. Erst die Verwendung von Phthalmonopersäure⁴²⁾

41) H.Böhme, L.Tils u. B.Unterhalt, Chem.Ber. 97, 179 (1964)

42) H.Böhme, Chem.Ber. 70, 379 (1937)

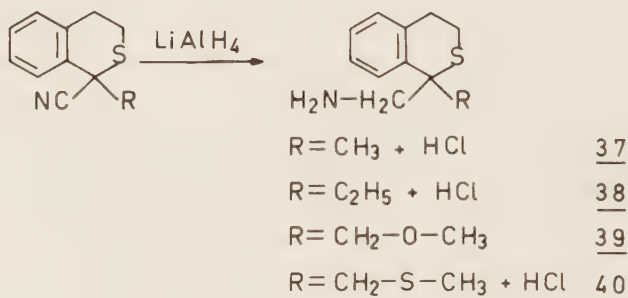
brachte ein zähflüssiges Produkt, das unter Zusatz von wenig Äthanol durchkristallisierte.



2.7. Reduktion der Nitrilgruppe

Die Hydrierung der Nitril- zur primären Aminogruppe haben bereits B. Unterhalt ³⁾ bei 1-Cyan-isothiochroman (3) bzw. 1-Cyan-isochroman (6), K. Lindenberg ⁴⁾ bei 1-Aminoäthyl-1-cyan-isothiochromanen bzw. 1-Aminoäthyl-1-cyan-isochromanen und R. Schweitzer ¹¹⁾ sowohl bei 1-Alkyl-1-cyan-isochromanen als auch bei 1-Acyl-1-cyan-isochromanen beschrieben.

Es lag nahe, die 1-Alkyl-1-cyan-isothiochromane unter den gleichen Bedingungen zu reduzieren. Wie die genannten Autoren kam auch ich beim Arbeiten mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther zu guten Erfolgen. Bis auf 1-Aminomethyl-1-methoxymethyl-isothiochroman (39) wurden die Reduktionsprodukte als Hydrochloride isoliert und analysiert, da die Reinigungsmöglichkeit bei festen Substanzen durch Umkristallisieren besser war. Die charakteristischen Banden der Hydrochloride im IR-Spektrum sind in der Tabelle 6 enthalten.



Bez.	NH ₃ ⁺ -Valenz- schwingung	Ober- schwingung	NH ₃ ⁺ -Deformations- schwingung	
			asymmetrisch	symmetrisch
<u>37</u>	3,33 μ (2899 cm ⁻¹)	4,49 μ (2227 cm ⁻¹)	6,27 μ (1595 cm ⁻¹)	6,61 μ (1313 cm ⁻¹)
<u>38</u>	3,42 μ (2924 cm ⁻¹)	5,18 μ (1931 cm ⁻¹)	6,25 μ (1600 cm ⁻¹)	6,67 μ (1499 cm ⁻¹)
<u>40</u>	3,42 μ (2924 cm ⁻¹)	—	6,35 μ (1575 cm ⁻¹)	6,68 μ (1497 cm ⁻¹)

Tabelle 6 : IR-Daten der Hydrochloride (KBr-Preßlinge)

Das NMR-Spektrum des freien Amins (39) (Abb. 23) zeigt für die beiden Aminoprotonen ein Singulett bei 1,13 ppm und für die Methylenprotonen der Aminomethylgruppe ein AB-Signal

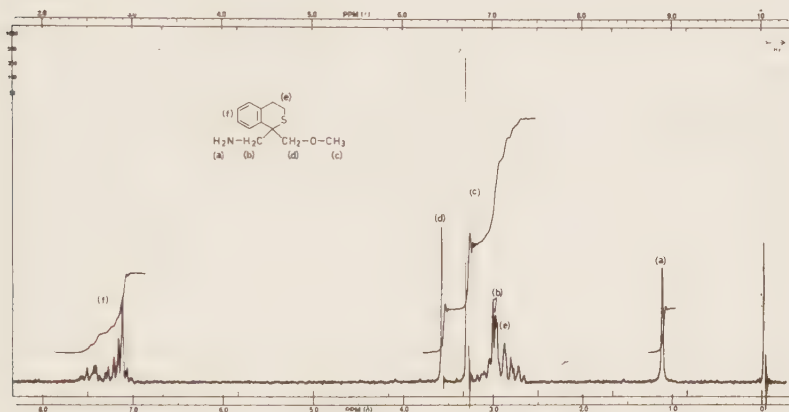


Abb. 23 : NMR-Spektrum des 1-Aminomethyl-1-methoxymethyl-isothiochromans (39) in CCl_4

mit dem Mittelpunkt bei 3,00 ppm, das mit dem Multipllett der heterocyclischen Protonen (zwischen 2,65 und 3,22 ppm) zusammenfällt, so daß die Nebenbanden verdeckt sind und damit die Kopplungskonstante J_{AB} nicht ermittelt werden kann. Die endständige Methylgruppe ergibt ein scharfes Singulett bei 3,32 ppm, für die CH_2 -Gruppe der Methoxymethylgruppierung tritt wiederum ein Singulett bei 3,58 ppm und schließlich für die vier aromatischen Protonen ein Multipllett, dessen Schwerpunkt um 7,3 ppm liegt.

Im IR-Spektrum des Amins (39) war eine Bande der asymmetrischen bzw. symmetrischen Valenzschwingung der NH_2 -Gruppe bei 2,95 μ (3390 cm^{-1}) bzw. 3,02 μ (3311 cm^{-1}) und eine

starke Bande der N-H-Deformationsschwingung bei $6,26 \mu$ (1597 cm^{-1}) zu erkennen.

Nachdem mir die Reduktion der 1-Alkyl-1-cyan-isothiochromane gelungen war, lag es nahe, 1-Benzoyl-1-cyan-isothiochroman (26) derselben Reaktion zu unterwerfen. In diesem Fall sollte ein γ -Aminoalkohol erhalten werden, wenn neben der Nitrilgruppe auch die Ketogruppe reduziert wird. Ich arbeitete zunächst in trockenem Tetrahydrofuran, weil das Keton in Äther schlecht löslich ist. Nach dem Aufarbeiten erhielt ich ein zähviskoses Öl von Ammoniak-Geruch. Ein darüber gehaltenes angefeuchtetes Indikatorpapier wurde sofort blau gefärbt. Das Produkt war weder zu destillieren, noch bildete es ein kristallines Hydrochlorid oder Perchlorat. Ich wechselte das Lösungsmittel und arbeitete in absolutem Äther. Das mit Lithiumalanat versetzte Lösungsmittel wurde in einem "Beson-Kolben" erwärmt, der mit einer Papphülse, in der sich das zu reduzierende Keton befand, einem Rückflußkühler und einem Calciumchloridrohr versehen war. Das Keton wurde kontinuierlich von dem verdampfenden und zurückfließenden Äther warm gelöst und gelang damit in den Reaktionskolben. Auch dieses Arbeitsverfahren führte zu dem gleichen Ergebnis. Die IR-Spektren der erhaltenen zähviskosen Öle waren miteinander identisch und zeigten keine Nitril- bzw. Keto-Bande mehr, stattdessen aber eine breite Bande bei $2,8 - 3,1 \mu$ ($3571 - 3226 \text{ cm}^{-1}$), die auf eine NH_2 - und OH-Gruppierung hindeuten konnte. Hingegen zeigte das NMR-Spektrum im Resonanzbereich der C-3- und C-4-Protonen

ein Multiplett, dessen Intensität mit denen der anderen Signale in keinem Verhältnis stand. Das Multiplett für die aromatischen Protonen war noch zu finden, aber die anderen charakteristischen Signale fehlten oder waren zu schwach, um mit den erwähnten Signalen verglichen werden zu können. Die Reduktion der Nitrilgruppe scheint also möglich zu sein, während die Hydrierung der Ketogruppe im Gegensatz zu der Ketogruppe in der sauerstoffanalogen Verbindung ¹¹⁾ Schwierigkeiten macht, so daß noch vorhandenes Lithiumaluminiumhydrid den heterocyclischen Ring angreifen und damit zur Polymerisation führen kann.

2.8. Hydrolyse der Nitrilgruppe

Während die saure Verseifung der Nitril- zur Carboxylgruppe bei 1-Cyan-isochroman, 1-Cyan-isothiochroman, einigen 1-Aminoäthyl-1-cyan-isothiochromanen ³⁾, 1-Aminoäthyl-1-cyan-isochromanen ⁵⁾ und 1-Cyanäthyl-1-cyan-isochroman bzw. 1-Cyanäthyl-1-cyan-isothiochroman ⁴⁾ gut verlief, brachten die Hydrolyseversuche unter derselben Bedingung mit 1-Methoxymethyl-1-cyan-isochroman oder 1-Benzoyl-1-cyan-isochroman ¹¹⁾ sowie 1-Benzyl-1-cyan-isothiochroman ³⁾ kein Ergebnis. Auch V. Hitzel ²⁶⁾ gelang es nicht, seine C-1-substituierte 1-Cyan-homoisochromane mit Ausnahme von 1-Cyanäthyl-1-cyan-homoisochroman in die zugehörigen Carbonsäuren zu überführen.

Da diese Ergebnisse recht unterschiedlich waren, erschien es mir wichtig diese Verseifung an einige 1-Alkyl-1-cyan-

isothiochromanen zu versuchen.

Erhitzte ich 1-Methyl-1-cyan-isothiochroman (8) in einem Gemisch von Eisessig und konz. Salzsäure, so war nach dem Aufarbeiten das erwartete Produkt 1-Methyl-isothiochroman-1-carbonsäure (41) zu isolieren. Der Schmelzpunkt der farblosen Kristalle lag bei $188 - 190^{\circ} \text{ C}$. Im IR-Spektrum (Abb. 24) zeigt die Substanz eine für Carbonsäuren sehr spezifische, breite OH-Bande im Bereich $3,03 - 4,27 \mu$ ($3300 - 2342 \text{ cm}^{-1}$), die mehrmals aufgespalten ist, da sie mit C-H-Absorptionsbanden überlappt. Außerdem tritt eine Carbonylbande mit Maximum bei $5,94 \mu$ (1684 cm^{-1}) auf. Das NMR-Spektrum in Hexadeuterodimethylsulfoxid zeigt für die Methylgruppe ein scharfes Singulett bei $1,77 \text{ ppm}$, für die C-3- und C-4-Protonen ein Multiplett mit dem Schwerpunkt um $3,1 \text{ ppm}$, für die aromatischen Protonen wiederum ein Multiplett mit dem Schwerpunkt um $7,2 \text{ ppm}$ und schließlich einen sehr breiten Hügel für das Hydroxylproton um $10,9 \text{ ppm}$. Das letzte Signal ist so flach, daß man es kaum erkennen kann. Durch Auflösen der Substanz in absolutem Tetrahydrofuran und Versetzen mit einer ätherischen Diazomethanlösung im Überschuß entstand ein im Feinvakuum bei $90 - 100^{\circ} \text{ C}$ destillierendes, wasserklares Öl, dessen NMR-Spektrum (Abb. 25) nun kein Signal über $8,0 \text{ ppm}$ zeigt; dafür tritt ein scharfes Singulett für drei Protonen bei $3,56 \text{ ppm}$ auf, denn hier liegt ein Methylester (42) vor.

Setzte man 1-Äthyl-1-cyan-isothiochroman (9) ein, so verlief die Reaktion schon wesentlich langsamer. Ich arbeitete deshalb nun mit einer 48-prozent. Bromwasserstoff-Lösung und Eisessig. Nach einigen Stunden färbte sich die Mischung

von Grün nach Violett und roch nach Mercaptan. Nach 24 Stunden konnte ich neben zum Teil verharzten Produkten die gewünschte Verbindung, 1-Äthyl-isothiochroman-1-carbonsäure (43),

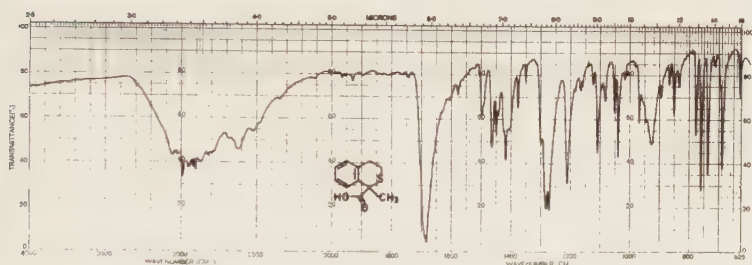
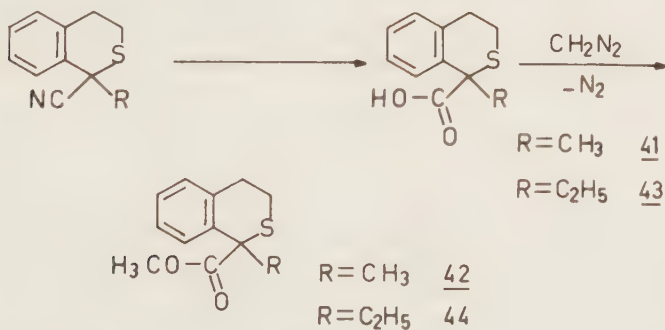


Abb. 24 : IR-Spektrum (KBr-Preßling) der 1-Methylisothiochroman-1-carbonsäure (41)

in etwa 50-prozent. Ausbeute isolieren. Sie stellt farblose Blättchen dar, die bei 136° C schmelzen. Das zugehörige Methylester (44) erstarrt sofort nach Destillation im Feinvakuum und schmilzt bei 54° C.



Die Struktur der Carbonsäure und des Esters wurde mit Hilfe von IR- und NMR-Spektren bewiesen.

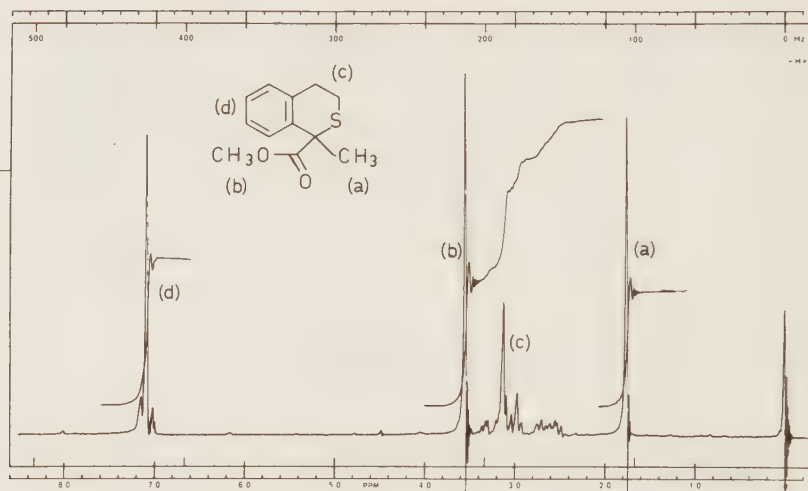


Abb. 25 : NMR-Spektrum des 1-Methyl-isothiochroman-1-carbonsäuremethylesters (42) in CCl_4

Diese beiden Beispiele lehren, daß die Verseifung der Nitrilgruppe stark von der Raumgröße des Alkylrestes beeinflußt wird. Damit kann man erklären, warum die saure Hydrolyse von 1-Benzyl-1-cyan-isothiochroman ³⁾, wobei der Benzyl-Rest wegen seines noch größeren Volumens die Reaktion an der Nitrilgruppe stärker behindert, ausgeblieben ist.

Versuche, 1-Methoxymethyl-1-cyan-isothiochroman (10), 1-(2-Propinyl)-1-cyan-isothiochroman (16) und 1-(2-Propinyl)-

1-cyan-isochroman (20) unter den gleichen Bedingungen zu hydrolysieren, ergaben nur Zersetzungsprodukte. Nach einer Viertelstunde verfärbten sich die Ansätze unter Verharzung bis dunkelbraun.

Behandelte man 1-Cyanmethyl-1-cyan-isothiochroman (17) wie 8, so konnte man eine farblose, kristalline Substanz isolieren, die bei $166 - 167^{\circ} \text{C}$ schmolz. Hier hatte ich eine Dicarbonsäure (45) als Endprodukt erwartet.

Im IR-Spektrum der Substanz (Abb. 26) tritt jedoch keine breite Bande im Bereich $3,33 - 4,00 \mu$ ($3000 - 2500 \text{ cm}^{-1}$) auf, die für eine Carbonsäure charakteristisch ist, dagegen aber eine ziemlich intensive Bande bei $3,06 \mu$ (3268 cm^{-1}), die eher für die NH-Bindung eines sekundären Amids spezifisch ist.

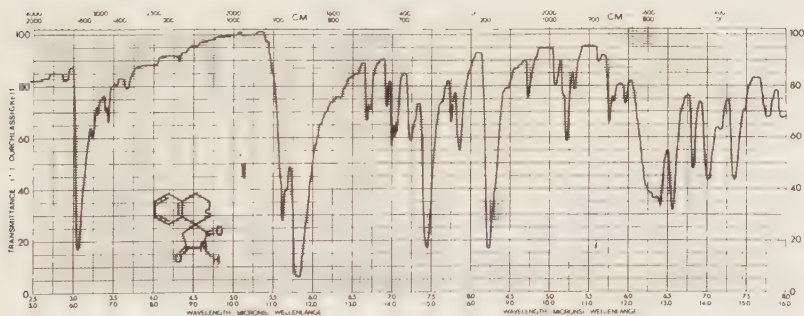
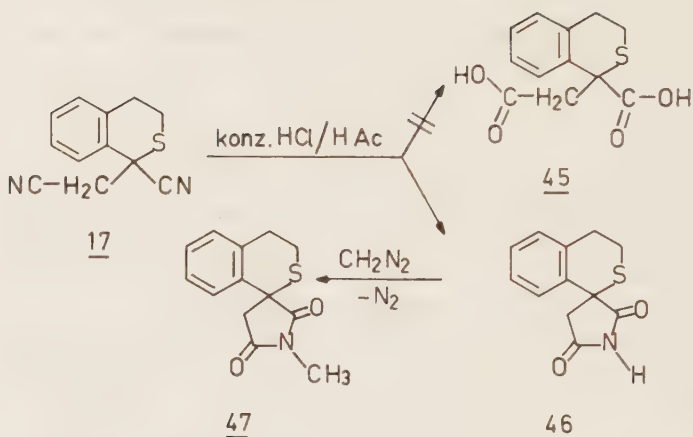


Abb. 26 : IR-Spektrum (KBr-Preßling) von 46

Außerdem enthält das Spektrum im Bereich der Carbonylab-sorptionen je eine Bande bei $5,63 \mu$ (1776 cm^{-1}) und $5,82 \mu$ (1718 cm^{-1}), von denen die letzte intensiver und breiter ist. Die beiden Banden sind charakteristisch für ein fünfglied-riges, cyclisches Imid ⁴³⁾.

⁴³⁾ siehe 21), S. 47 u. 172



Die Struktur 46 wird von dem NMR-Spektrum (Abb. 27) noch einmal bestätigt. Es zeigt das Multiplett der vier heterocyclischen Protonen des Isochromanringes, das nun verbreitert zwischen 2,55 und 3,87 ppm liegt. Darunter kann man ein AB-Signal für die beiden Methylenprotonen des Imidgerüsts erkennen, dessen Mittelpunkt bei 3,22 ppm liegt. Für die vier aromatischen Protonen tritt ein Multiplett um 7,25 ppm und für das einzelne N-H-Proton ein breites Singulett um 9,25 ppm auf. Bei der Umsetzung mit Diazomethan im Überschuß kann mit Hilfe des NMR-Spektrums festgestellt werden (Abb. 27), daß nur 1 Mol - entspricht 46 - statt 2 Mol - entspräche 45 - verbraucht worden ist; denn anstelle des nun verschwundenen Signals bei 9,25 ppm tritt ein scharfes Singulett bei 3,50 ppm auf, dessen Intensität drei Protonen entspricht. Das dabei entstandene N-methylsubstituierte Imid schmilzt bei 108 - 110° C.

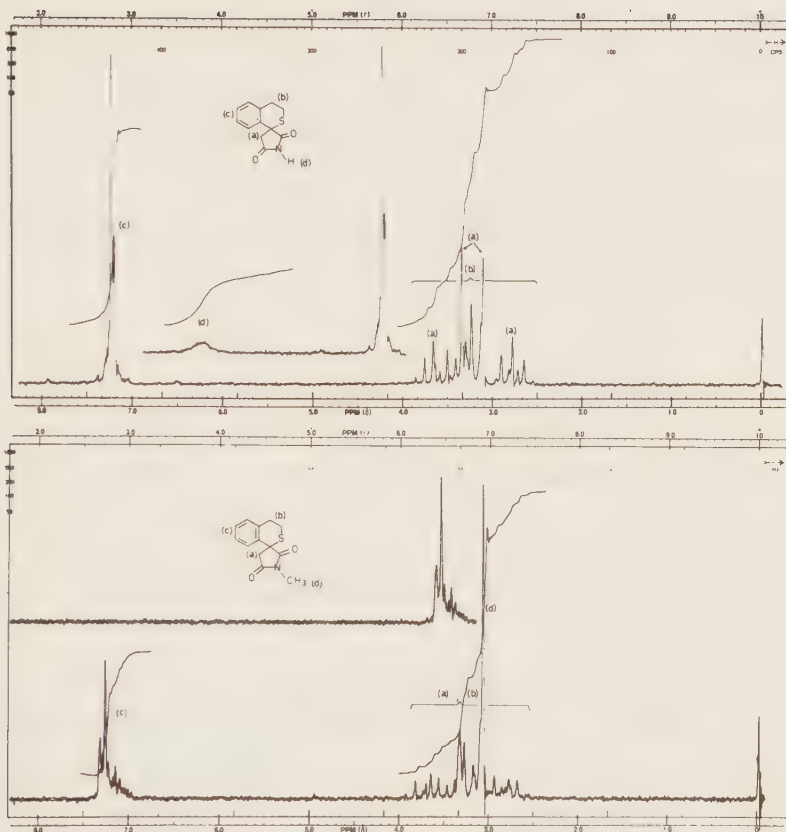
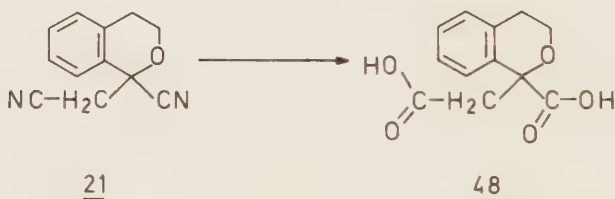


Abb. 27 : NMR-Spektren des cyclischen Imids (46) (oben) und des N-Methyl-Derivats (47) (unten) in CDCl₃

Das Argument, daß bei der Verseifung Salzsäure oder Eisessig verwendet wurde, deren Konzentration gerade so hoch war, daß keine vollständige Hydrolyse bis zur Dicarbonsäure stattfinden konnte, war dadurch auszuschließen, daß beim Arbeiten mit Salzsäure und Eisessig anderer Konzentrationen

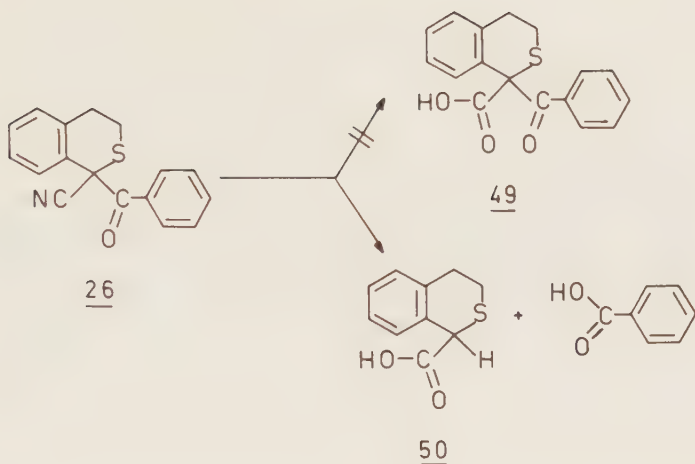
sowie bei verkürzter Reaktionszeit jedesmal das cyclische Imid neben unverseiftem Ausgangsprodukt isoliert wurde.

Dagegen liefert das sauerstoffanaloge 1-Cyanmethyl-1-cyan-isochroman (21) unter den üblichen Bedingungen die Dicarbonsäure 48, die noch Kristallwasser enthielt. Erst durch 24-stündiges Trocknen über Phosphor(V)-oxid im Vakuum bekam man eine bei 158° C schmelzende, wasserfreie Substanz, deren IR-Spektrum eine breite OH-Bande mit Maximum bei

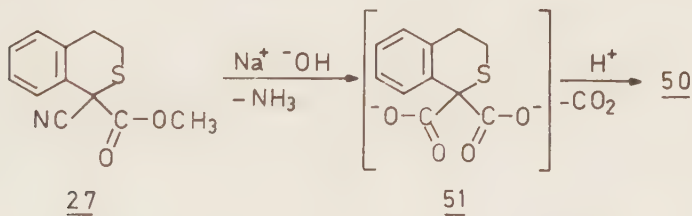


$3,37 \mu$ (2967 cm^{-1}) und eine Carbonylbande bei $5,82 \mu$ (1718 cm^{-1}) zeigt.

Im Falle des 1-Benzoyl-1-cyan-isothiochromans (26) ließ sich die Ausgangssubstanz quantitativ zurückgewinnen. Auch bei der Anwendung von 48-prozent. Bromwasserstoffsäure wurde nicht die erwartete β -Ketocarbonsäure (49) erhalten, sondern die Verseifung führte unter Abspaltung von Benzoesäure zur längst bekannten Isothiochroman-1-carbonsäure (50)³⁾, wie Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum bewiesen. Auch die Hydrolyse von 1-Cyan-isothiochroman-1-carbonsäure-diäthylamid (28) lieferte nur das Abspaltungsprodukt 50. Offenbar wurde die Acylgruppe unter dieser Bedingung sofort abgespalten, wobei 1-Cyan-isothiochroman (3) entstand, das weiter zu Carbonsäure verseift wurde.



Wurde 1-Cyan-isothiochroman-1-carbonsäuremethylester (27) mit einer 10-prozent. Natronlauge gekocht, so konnte wiederum 50 isoliert werden statt der gewünschten Dicarbonsäure (51).

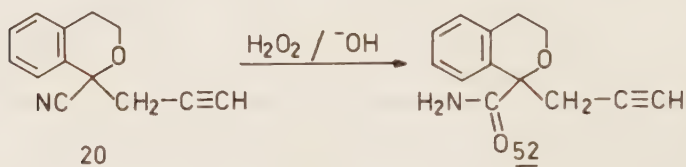


Um von einem Nitril zum entsprechenden Carbonsäureamid zu gelangen, ist eine partielle Verseifung der Nitrilgruppe notwendig. Dies kann geschehen, indem man konzentrierte Mineralsäuren bei Raumtemperatur einwirken läßt. Je nach den sterischen Voraussetzungen müssen aber erst die günstigsten Reaktionsbedingungen erprobt werden ⁴⁴⁾. Schneller und

44) H.Henecka u. P.Kurtz, in "Methoden der organ. Chemie" (Houben-Weyl), 4.Aufl. Bd. 8, S. 661 ff, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1952

in guten Ausbeuten erhält man die gewünschten Produkte, wenn man mit Wasserstoffperoxid in alkalischer Lösung arbeitet⁴⁴⁾. Diese Methode hat sich auch bei der Verseifung von 1-Cyan-homoisochroman und dessen Alkylierungsprodukten gut bewährt²⁶⁾.

Zunächst behandelte ich 1-(2-Propinyl)-1-cyan-isochroman (20) unter Einhaltung der angegebenen Bedingung. Nach dem Aufarbeiten konnte ich das gewünschte Amid (52) in guter Ausbeute erhalten. Die bei 152 - 154° C schmelzende Substanz



zeigt im IR-Spektrum (Abb. 28) neben den Banden der Äthynyl-Gruppe bei 3,04 μ (3289 cm^{-1}) und 4,73 μ (2114 cm^{-1}) noch die Banden des primären Amids. Bei 2,90 μ (3449 cm^{-1}) und 3,02 μ (3311 cm^{-1}) treten die asymmetrische und symmetrische NH-Valenzschwingung der NH_2 -Gruppe auf. Die Amidbanden I und II sieht man bei 5,90 μ (1695 cm^{-1}) und bei 6,00 μ (1667 cm^{-1}).

Die partielle Verseifung der 1-Alkyl-1-cyan-isothiochromane verlief unter gleichzeitiger Oxydation des Schwefels zum Sulfon positiv, wie die Elementaranalysen zeigten. Die IR-Spektren lassen die Merkmale eines primären Säureamids und eines Sulfons erkennen (vgl. Tabelle 7). Im Bereich der NH-Valenzschwingung treten jeweils zwei Banden auf (Abb.29) eine schärfere um 2,87 - 2,90 μ ($3484 - 3448 \text{ cm}^{-1}$) und eine

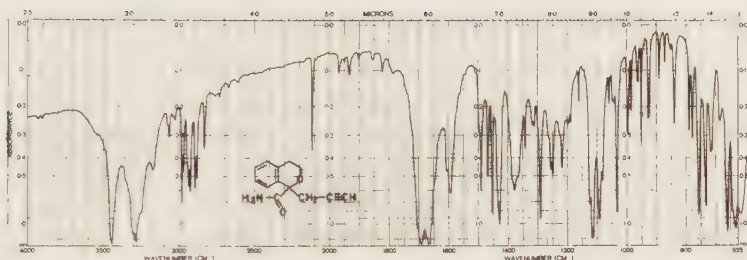
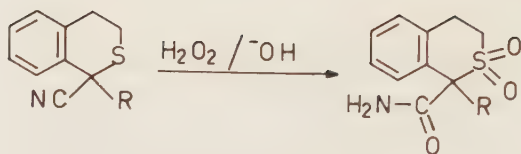


Abb. 28 : IR-Spektrum (KBr-Preßling) des 1-(2-Propenyl)-isochroman-1-carbonsäureamids (52)

um $3,10 \mu$ (3226 cm^{-1}), die stark verbreitert sein kann und mit unterschiedlicher Intensität, was auf Assoziation schließen läßt ⁴⁵⁾. Um $5,90 \mu$ (1695 cm^{-1}) finden sich die in einer Bande zusammenfallende Amidbande I und II. Im Bereich $7,56 - 7,75 \mu$ ($1323 - 1290 \text{ cm}^{-1}$) und im Bereich $8,60 - 9,00 \mu$ ($1163 - 1111 \text{ cm}^{-1}$) tauchen die asymmetrische und symmetrische SO_2 -Valenzschwingung auf, deren Banden im allgemeinen aufgespalten sind ⁴⁶⁾.

45) siehe 22), S. 154 - 165

46) siehe 21), S. 54 u. S. 215



53-56

Bez.	R	$\nu_{\text{N-H}}$ $\lambda(\mu) \tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Amid I, II $\lambda(\mu) \tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$	$\nu_{\text{SO}_2 \text{ asym.}}$ $\lambda(\mu) \tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$	$\nu_{\text{SO}_2 \text{ sym.}}$ $\lambda(\mu) \tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$
<u>53</u>	CH ₃	2,89 3460 3,13 3195	5,94 1684	7,56 1323 7,72 1295	8,60 1163 8,85 1130
<u>54</u>	C ₂ H ₅	2,90 3448 3,10 3226	5,95 1681	7,58 1319 7,76 1289	8,75 1143 9,00 1111
<u>55</u>	CH ₂ -O-CH ₃	2,90 3448 3,10 3226	5,92 1689	7,57 1321 7,75 1290	8,80 1143 8,90 1124
<u>56</u>	CH ₂ -C≡CH	2,87 3484 2,99 3344	5,88 1701	7,57 1321 7,75 1290	8,70 1149 8,84 1131
neben den -C≡C-H -Banden bei 3,08 μ (3247 cm^{-1}) und bei 4,73 μ (2114 cm^{-1}).					

Tabelle 7 : IR-Daten der 1-Alkyl-isothiochroman-1-carboxamid-2,2-dioxide (KBr-Preßlinge)

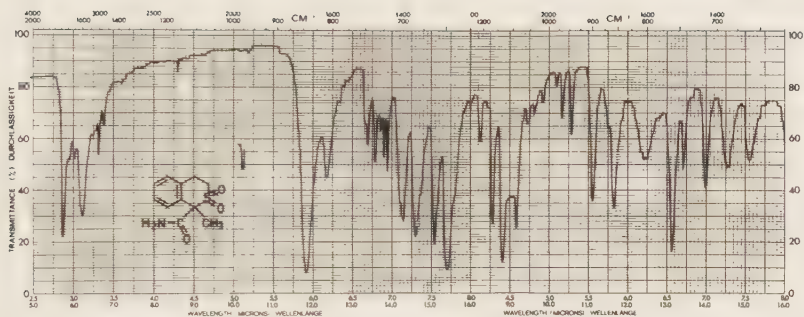
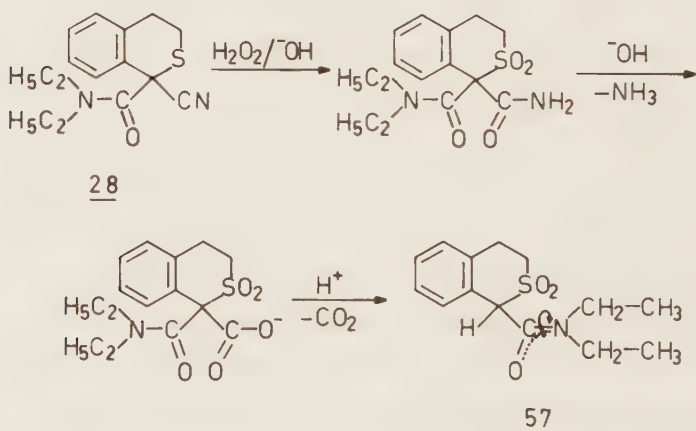


Abb. 29 : IR-Spektrum (KBr-Preßling) des 1-Methylisothiochroman-1-carbonsäureamid-2,2-dioxids (53)

Verseift man 1-Cyan-isothiochroman-1-carbonsäure-diäthylamid (28) unter derselben Bedingung, so erhält man eine farblose, kristalline Substanz, die bei $126 - 128^{\circ} \text{C}$ schmilzt. Das IR-Spektrum dieser Substanz zeigt, daß die Nitrilgruppe verschwunden ist, jedoch finden sich keine NH- und Carbonylbanden eines primären Amids. Allerdings sieht man noch die Carbonylbande des tertiären Amids bei $6,07 \mu$ (1647 cm^{-1}), im Bereich $7,55 - 7,67 \mu$ ($1325 - 1304 \text{ cm}^{-1}$) und $8,73 - 8,98 \mu$ ($1145 - 1114 \text{ cm}^{-1}$) aufgespaltene Banden, die für eine SO_2 -Gruppe charakteristisch sind. Das NMR-Spektrum in DMSO-d_6 zeigt zwei überlappende Triplets jeweils bei $1,03$ und $1,30 \text{ ppm}$ ($J = 7 \text{ Hz}$), ein Multiplett zwischen $2,84$ und $4,17 \text{ ppm}$, ein leicht aufgespaltenes Singulett bei $5,72 \text{ ppm}$ und schließlich ein Multiplett bei $7,20 \text{ ppm}$. Die Intensität der Signale steht im Verhält-

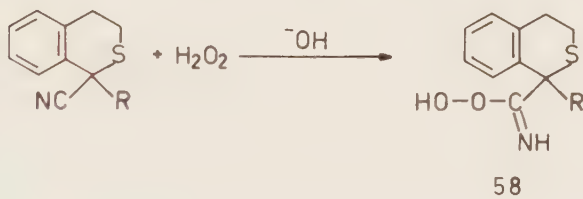
nis 3 : 3 : 8 : 1 : 4. Offensichtlich ist die Nitrilgruppe der Verbindung 28 aufgrund der elektronenziehenden Wirkung der benachbarten Gruppen leicht bis zur Carbonsäure verseifbar, die aber beim Aufarbeiten decarboxyliert. Spektroskopisch entspricht die dadurch entstandene Verbindung (57) den gefundenen IR- und NMR-Daten. Da die C-N-Bindung einen teilweisen Doppelbindungscharakter besitzt, wird die Rotation um diese Bindung erschwert⁴⁷⁾. Damit wird die unterschiedliche chemische Verschiebung der Methylgruppen erklärt. Die beiden stickstoffbenachbarten Methylengruppen müßten zwei Quartetts ergeben. Da sie mit den Signalen



der C-3- und C-4-Protonen zusammenfallen, kann man nur ein Multiplett für 8 Protonen beobachten. Beim Erwärmen verbreitern sich die Banden der Methylgruppen und verschmelzen bei 110° C. Bei 150° C beobachtet man für die beiden Methylgruppen ein einziges Triplett.

47) siehe 12), S. 338 - 341

Überraschend bei diesen Umsetzungen war die relativ glatt verlaufende Oxydation des heterocyclischen Schwefels zum Sulfoxon neben der gleichzeitigen Verseifung der Nitrilgruppe zum Amid. Die eingesetzte Menge an Wasserstoffperoxid (3 Mole) hätte eigentlich höchstens bis zu einem Sulfoxid geführt oder einem Gemisch verschiedener Reaktionsprodukte. Das hier für partielle Verseifung verwendete Reagens ist m.W. noch nie benutzt worden, um ein Sulfid zum Sulfoxon zu oxydieren. Ich vermutete daher zunächst, daß das wahrscheinlich intermediär gebildete "Peroxycarbonsäureimid" (58)⁴⁸⁾ die Verantwortung für die Sulfoxonbildung getragen hätte. Durch



weitere Untersuchungen der oxydierenden Wirkung des verwendeten Reagenzes gegenüber Sulfiden, auf die ich im Anhang dieser Arbeit noch kommen werde, konnte festgestellt werden, daß allein die Gegenwart von wenig Alkali die Sulfoxonbildung durch Wasserstoffperoxid katalysieren kann. Die letzte Reaktion, in deren Verlauf die Nitrilgruppe weitgehend verseift wurde, und damit die Gelegenheit zur Bildung von 58 gering war, wies bereits daraufhin, daß die katalytische Wirkung

48) G.B.Payne, P.H.Deming u. P.H.Williams, J.Org.Chem. 26, 659 (1961)

des Alkali eine größere Rolle bei der Reaktion des cyclischen Sulfids spielt als das intermediär gebildete "Peroxy-carbonsäureimid".

Kocht man 1-Methyl-1-cyan-isothiochroman in schwach alkalischem Äthanol mit genau 1 Mol Wasserstoffperoxid, so stellt man fest, daß die Oxydation des Schwefels trotz Verseifung der Nitrilgruppe zum Amid nicht ausgeschlossen werden kann. Die aus solchem Ansatz isolierte Substanz zeigt im IR-Spektrum im Bereich $2,90 - 3,12 \mu$ ($3448 - 3205 \text{ cm}^{-1}$) die NH -Valenzschwingungen der NH_2 -Gruppe, bei $5,93 \mu$ (1686 cm^{-1}) die Carbonylbande und bei $9,66 \mu$ (1035 cm^{-1}) eine Sulfoxidbande.



Die Methode der Umwandlung von Nitrilen in Amide unter Bedingungen, die normalerweise zu Imidoestern führen ⁴⁹⁾, hat sich bei der Verseifung von Acylierungsprodukten des 1-Cyan-isochromans ¹¹⁾ und des 1-Cyan-homoisochromans ²⁶⁾ gut bewährt, wobei allerdings beobachtet werden konnte, daß eine gewisse Elektronegativität der Substituenten erforderlich ist, um die Ausbeute zu erhöhen oder sogar die Reaktion in Gang zu bringen ²⁶⁾. Eine Ausdehnung dieser

49) W.Steinkopf u. W.Malinowski, Ber.dtsch.chem.Ges. 44, 2898 (1911)

Reaktion sowohl auf 1-Benzoyl-1-cyan-isothiochroman (26) als auch auf das 1-Cyan-isothiochroman-1-carbonsäurediäthylamid (28) ist erfolglos geblieben. Ich konnte aus den Ansätzen die Ausgangsverbindungen unverändert zurückerhalten. Eine verlängerte Reaktionszeit brachte trotzdem kein positives Ergebnis. Auch bei der Verwendung von Ameisensäure als Lösungsmittel ⁵⁰⁾ blieb die Hydrolyse aus. Sehr wahrscheinlich ist der C-1-Kohlenstoff in den acylierten 1-Cyan-isothiochromanen nicht genug aktiviert wie in den sauerstoffanalogen Verbindungen, da das benachbarte Schwefelatom nicht so stark elektronegativer ist wie das Sauerstoffatom.

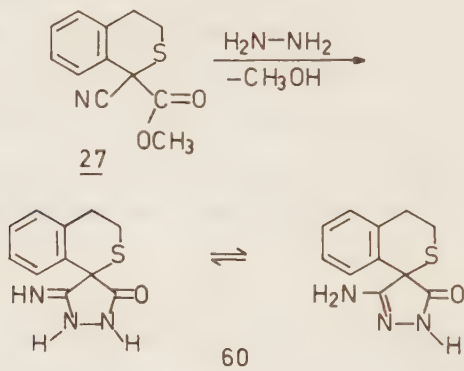
2.9. Ringschlußreaktionen

Die Acylierungsprodukte 26 und 27 bieten die Möglichkeit - zumindest theoretisch - durch Ringschlußreaktion mit Hydrazin zu einem 3-Amino-pyrazol- oder 3-Amino-pyrazolin-Derivat zu gelangen.

Erhitzte man 26 mit reinem Hydrazin in Äthanol, so isolierte man eine farblose, kristalline Substanz, die bei 115° C schmolz und sich als Benzoessäurehydrazid identifizieren ließ. Dagegen erhielt man aus der Reaktion mit 27 farblose Kristalle, die erst bei 254 - 259° C unter Zersetzung schmolzen. Im IR-Spektrum der Substanz treten mehrere Absorptionsbanden der NH-Valenzbindungen im Bereich 2,87 - 3,15 μ (3484 - 3175 cm^{-1}) auf, bei 5,80 μ (1724 cm^{-1}), 5,92 μ (1689 cm^{-1})

50) F.Becke, H.Fleig u. P.Päßler, Liebigs Ann.Chem. 749, 198 (1971)

und $6,12 \mu$ (1634 cm^{-1}) erscheinen die Banden für eine C=N- und eine C=O -Bindung, während die Banden der Nitril- und Estergruppe verschwunden sind. Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist damit das Cyclisierungsprodukt (60) entstanden, das in zwei tautomeren Formen vorliegen kann:



Das NMR-Spektrum der Substanz in DMSO- d_6 (Abb. 30) zeigt neben den Banden der heterocyclischen Protonen zwischen 2,66 und 3,98 ppm (a) und dem Multiplett der aromatischen Protonen um 7,15 ppm (b) noch zwei Singulettts jeweils bei 5,95 ppm (c) und 10,23 ppm (d) im Intensitätsverhältnis 2 : 1. Die Verbindung dürfte demnach im wesentlichen in der Aminoform vorliegen. Dieser Befund läßt sich aber nicht verallgemeinern, denn Dimethylsulfoxid begünstigt durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken die Aminoform ⁵¹⁾. In anderen Lösungsmitteln wie z.B. Chloroform, in dem die Wasserstoffbrückenbildung praktisch nicht gefördert wird, kann keine Messung

51) siehe 12), S. 238 - 239

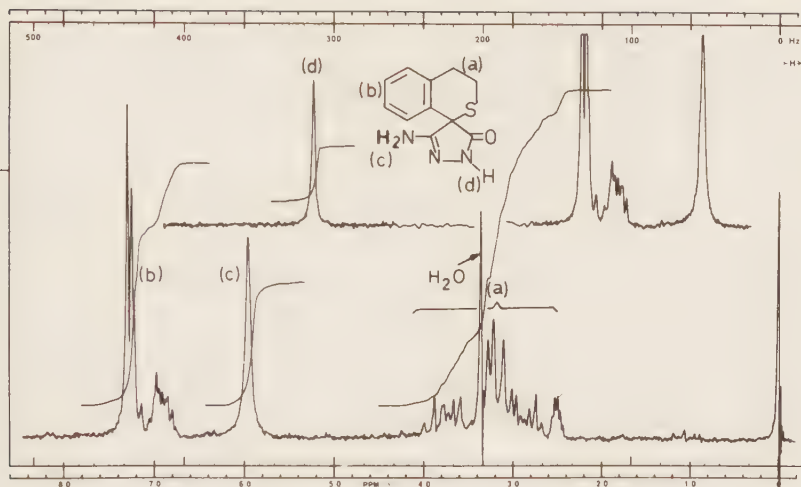


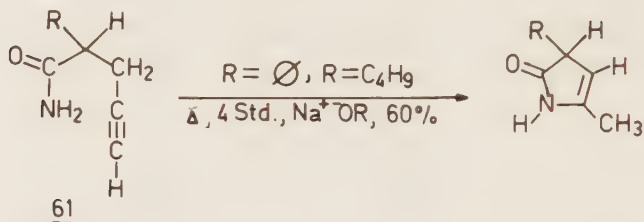
Abb. 30 : NMR-Spektrum von 60 in DMSO-d₆ (wasserhaltig)
Das Multipllett um 2,5 ppm ist DMSO-Signal

aufgrund der Schwerlöslichkeit durchgeführt werden. Die Tatsache, daß das IR-Spektrum zwei mittelstarke Banden und eine starke Bande zwischen 5,80 μ und 6,12 μ ($1724 - 1634 \text{ cm}^{-1}$) aufweist, wovon zwei C=N-Schwingungen und eine C=O-Schwingung entsprechen, läßt das Nebeneinandervorliegen der beiden Tautomeren nicht ausschließen, die in einem Gleichgewicht stehen.

Eine Möglichkeit zu Pyrrolonderivaten zu gelangen bieten 1-(2-Propinyl)-isochroman-1-carbonsäureamid (52) und 1-(2-Propinyl)-isothiochroman-1-carboxamid-2,2-dioxid (56). Schulte und Mitarbeiter ⁵²⁾ beschrieben nämlich Cyclisierungen

52) K.E.Schulte, J.Reisch u. R.Hobl, Arch.Pharm. 293, 687 (1960)

von Alkin-4-säureamiden (61) in Gegenwart von Alkoholat zu ungesättigten Lactamen (Pyrrolonen).



Wurde 52 in absolutem Äthanol mit einer äquivalenten Menge Natriumäthanolat mehrere Stunden unter Rückfluß erhitzt, so entstand eine bei 150 - 154° C schmelzende Substanz, die im IR-Spektrum keine Alkinbanden mehr zeigte. Hingegen treten zwei Banden jeweils bei 5,10 μ (1960 cm^{-1}) mit einer schwachen Seitenbande bei 5,04 μ (1984 cm^{-1}) und bei 11,69 μ (855 cm^{-1}) auf, die sehr charakteristisch sind für eine $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$ -Gruppierung. Außerdem findet man noch die NH-Valenzschwingungen der NH_2 -Gruppe bei 2,91 μ (3436 cm^{-1}) und 3,01 μ (3322 cm^{-1}), die Amidbande I und II bei 5,88 μ (1701 cm^{-1}) bzw. bei 6,00 μ (1667 cm^{-1}) für ein primäres Carbonsäureamid (Abb. 31), d.h. daß bei der Reaktion keine Cyclisierung eingetreten ist, sondern lediglich die bekannte basenkatalysierte Umlagerung des Propargylrestes zu einem Allen ⁵³⁾.

⁵³⁾ siehe 25), S. 280

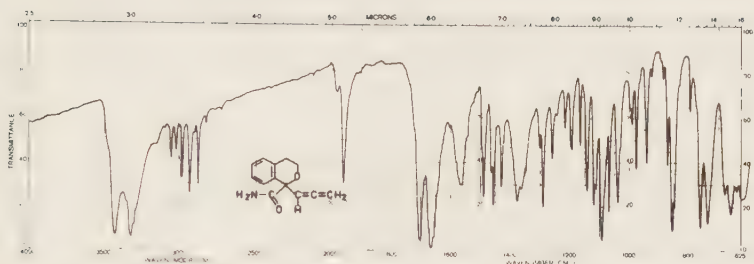
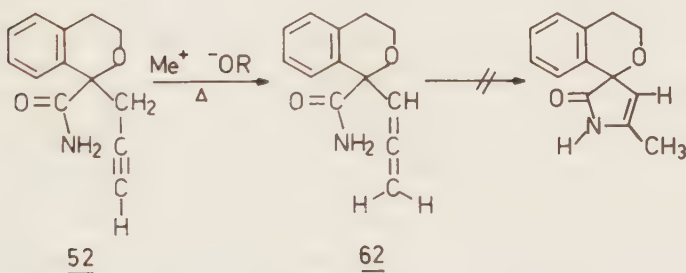


Abb. 31 : IR-Spektrum (KBr-Preßling) des 1-Allenyl-isochroman-1-carbonsäureamids (62)



Das NMR-Spektrum dieser Substanz in Deuteriochloroform zeigt ein A_2X -Signal mit der Kopplungskonstanten $J_{AX} = 7 \text{ Hz}$, das aus einem Dublett bei 4,78 ppm für die $C=\underline{CH}_2$ -Protonen und einem Triplet bei 5,62 ppm für das $C=C=\underline{CH}$ -Proton besteht, neben zwei Multipletts der C-3 und C-4-Protonen (3,03 ppm, 4,11 ppm), zwei breiten Singulets für die NH_2 -Protonen (6,08 ppm, 6,78 ppm) und einem Multiplet für die aromatischen Protonen (7,30 ppm).

Nachträgliches Erhitzen in Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid bis zu mehreren Stunden lieferte nur Zersetzungsprodukte. Verwendete man Kalium-n-butylat als Katalysator,

so entstand 62 wesentlich schneller als mit der ersten Base. Man konnte das Allen nach 20 Minuten Erhitzen in n-Butanol isolieren. Längere Behandlung mit dem Kalium-n-butylat führte nur zu Polymerisationsprodukten.

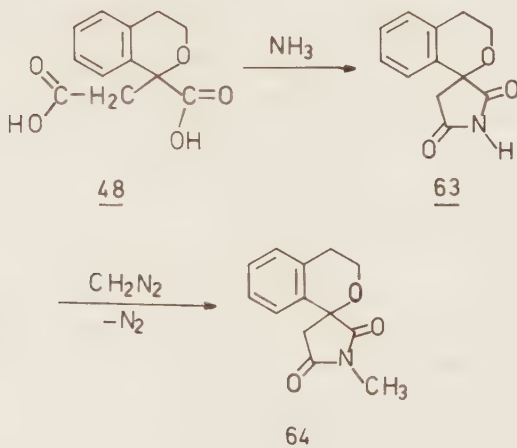
Wurde 52 unter den gleichen Bedingungen behandelt, so konnten nur zähviskose Produkte erhalten werden, woraus das gewünschte Produkt nicht zu isolieren war.

Offensichtlich ist die Cyclisierung in den beiden Fällen sterisch ungünstig, so daß die Reaktion auf der Allenstufe stehenbleibt. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß die Lactambildung bei den Alkin-4-säureamiden (61), deren Mechanismus noch nicht geklärt ist ⁵²⁾, über ein Allen verläuft.

Nachdem 2,5-Dioxo-pyrrolidin-(3-spiro-1')-isothiochroman (46) bei dem Verseifungsversuch des 1-Cyanmethyl-1-cyan-isothiochromans (17) direkt entstand, versuchte ich nun die sauerstoffanaloge Verbindung herzustellen. Ich verfuhr mit der Dicarbonsäure 48 entsprechend einer Vorschrift von Buckles und Probst ⁵⁴⁾ und erhitzte ihre Lösung in 25-prozent. wäßrigem Ammoniak langsam im Ölbad. Die Temperatur des Reaktionsgemisches stieg allmählich bis auf 180° C. Nach Beendigung der Ammoniak-Entwicklung wurde abgekühlt und der Rückstand aufgearbeitet. Ich erhielt so 2,5-Dioxo-pyrrolidin-(3-spiro-1')-isochroman (63) als farblose, kristalline Substanz, die bei 148 - 149° C schmolz. Das IR-Spektrum zeigt erwartungsgemäß eine Bande für die

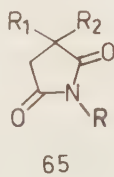
54) R.E.Buckles u. W.J.Probst, J.org.Chem. 22, 1728 (1957)

N-H-Valenzschwingung bei $3,06 \mu$ (3268 cm^{-1}). Ähnlich wie bei der schwefelanalogen Verbindung (46) treten im Bereich der Carbonylabsorptionen je eine Bande bei $5,62 \mu$ (1779 cm^{-1})



und $5,77 \mu$ (1733 cm^{-1}) auf. Das N-methylierte Derivat (64) entsteht, wenn eine Lösung von Diazomethan zu einer ätherischen Lösung von 63 in geringem Überschuß gegeben wird.

Die Spiroverbindungen 46 und 63 bzw. ihre N-methyl-Produkte 47 und 64 sind als Succinimidabkömmlinge pharmakologisch interessant. Succinimide (65) eignen sich nämlich für die Behandlung von Petit mal-Anfällen ⁵⁵⁾.



55) E.Mutschler, Arzneimittelwirkungen, S. 70, Wissenschaftliche Verlags-GmbH, Stuttgart 1970

Anhang Oxydation von Thioäthern im alkalischen Milieu

Als ich die alkylierten 1-Cyan-isothiochromane einer partiellen Verseifung der Nitrilgruppe unter Verwendung von Wasserstoffperoxid in alkalischer, äthanolischer Lösung unterzog, wurde nicht nur die Nitrilgruppe angegriffen, sondern auch das Schwefelatom des hydrierten Ringes zu einem Sulfon oxydiert. Da aber die eingesetzte Menge Wasserstoffperoxid erwartungsgemäß den Schwefel höchstens nur zu einer Oxydation bis auf die Sulfoxidstufe führen mußte, erschien es mir wichtig, das Verhalten von Thioäthern gegenüber einer alkalischen, alkoholischen Wasserstoffperoxidlösung zu untersuchen. Man muß dabei bedenken, daß Wasserstoffperoxid selbst instabil ist. Es ist ja bekannt, daß es durch Licht, Ionenbestrahlung, Elektrolyse und in Gegenwart von anorganischen Katalysatoren zersetzt wird. Die Zersetzungsgeschwindigkeit hängt von der Konzentration, pH, Temperatur, Verunreinigung und anderen zusätzlichen Komponenten ⁵⁶⁾ ab.

Unter den Katalysatoren Pb-, Ag-, Co-, Mn-, Os-, Cu-, Ni-, Fe-, Cr-, Se- und Hg-Hydroxiden erhöht Bleihydroxid die Zersetzungsgeschwindigkeit am stärksten und Quecksilberhydroxid am geringsten. Daraus entnimmt man, daß die pH-Änderung die Zersetzungsgeschwindigkeit beeinflusst ⁵⁶⁾. Aus einigen Untersuchungen ist es klar geworden, daß bei Zusatz von sowohl einer Säure ^{57) 58)} als auch einer Base ⁵⁹⁾ die

⁵⁶⁾ W.C.Schumb, C.N.Satterfield u. R.L.Wentworth, Hydrogen-Peroxid, S.467, Reinhold Publishing Corp., New York 1955

⁵⁷⁾ W.H.Hatcher u. D.W.Mac Lauchlan, Can.J.Res.16B, 253 (1938)

⁵⁸⁾ E.M.Roth u. E.S.Shanley, Ind.Eng.Chem. 45, 2343 (1953)

⁵⁹⁾ F.Bürki u. F.Schaaf, Rev. Chim. Acta 4, 418 (1921)

Zersetzungsgeschwindigkeit von nicht verunreinigten Wasserstoffperoxid-Lösungen erhöht wird.

Weitere Untersuchungen auf den Einfluß vom pH wurden von einigen Autoren berichtet, wobei festgestellt werden konnte, daß die höchsten Zersetzungsgeschwindigkeiten bei pH 5 - 6 und bei pH 8 - 9 liegen ⁶⁰⁾ und bei weiterem Zusatz von Alkali zu einer Wasserstoffperoxid-Lösung ein Maximum ⁶¹⁾ und ein Minimum ⁶²⁾ der Geschwindigkeit erreicht wurden.

Im Augenblick gibt es noch keine vollkommen akzeptable Erklärung über den Mechanismus der Zersetzung unter dem Einfluß einer Base oder einer Säure. Dieses wird hauptsächlich auf das Fehlen an zuverlässigen kinetischen Daten zurückgeführt. In vielen Diskussionen wird oft zitiert, daß das Perhydroxyl-Ion bei der basenkatalytischen Zersetzung eine Rolle spielt ⁶³⁾.



Unter diesen Aspekten stieß eine exakte Untersuchung auf Schwierigkeiten, zumal eine genaue pH-Einstellung weder mit Hilfe eines Indikators noch einer Glaselektrode möglich war, weil Alkohole nicht die gleiche Dielektrizitätskonstante wie Wasser haben. Deshalb verfuhr ich bei meinen Versuchen so, daß 3 g Perhydrol, genau gewogen, in 50 ml Methanol

60) V.W.Slater, Chemistry and Industry 1945, 42

61) C.Dorfelt, Chem.Abst. 29, 5278

62) A.Simon u. M.Marchand, Z.anorg.Chem. 262, 192 (1950)

63) E.Abel, Monatschr. 83, 422 (1952)

gelöst und auf 60° C erwärmt wurden. Nach einer bestimmten Zeit ermittelte ich in der Lösung noch vorhandenes Peroxid durch jodometrische Titration ⁶⁴⁾. Für jede Ermittlung wurde ein eigener Ansatz hergestellt. Diese Versuchsreihe wiederholte ich nach Zusatz von 0,1 ml, 0,2 ml und 0,5 ml 6n Natronlauge. Parallel zu diesen Reihen verfolgte ich die Abnahme des Wasserstoffperoxids in Gegenwart von 0,01 Mol Dimethylsulfid. Meiner Meinung nach reichten die vorhin angegebenen Bedingungen aus, um die Information zu bekommen, die man haben wollte.

Die graphische Darstellung der ermittelten Werte gab ein eindeutiges Bild vom Verhalten des Wasserstoffperoxids unter den angegebenen Bedingungen (Abb. 32). Während sich die Konzentration des Wasserstoffperoxids in Methanol bei 60° C über mehrere Stunden kaum verändert hat (1a), stellt man fest, daß diese umso schneller abnimmt, je mehr Natronlauge zugegeben wird (1b, 1c und 1d). Gibt man 0,01 Mol Dimethylsulfid zu der methanolischen Wasserstoffperoxid-Lösung, so sinkt der Peroxidgehalt um 0,01 Mol innerhalb von 15 Minuten ab und es ist trotz weiteren Erwärmens über einige Stunden keine Veränderung mehr wahrzunehmen (2a). Diese Tatsache stimmt mit den bisherigen Erfahrungen überein, daß Wasserstoffperoxid ein Sulfid bei mäßiger Temperatur nur zum Sulfoxid oxydiert ^{65) 66) 67)} bis auf einzelne

64) Deutsches Arzneibuch, 7. Ausgabe (1968), S. 984

65) E.E.Reid, Organic Chemistry of Bivalent Sulfur, Bd. II, S. 65, Chemical Publishing Co., Inc., New York 1960

66) D.Barnard, L.Bateman u. J.I.Cunneen in: N.Karasch, Organic Sulfur Compounds, Bd. I, S. 229, Pergamon Press, Oxford-London-New York-Paris 1961

67) S.N.Lewis in: R.L.Augustine, Oxidation, Bd. I, S. 246, M.Dekker, Inc., New York 1969

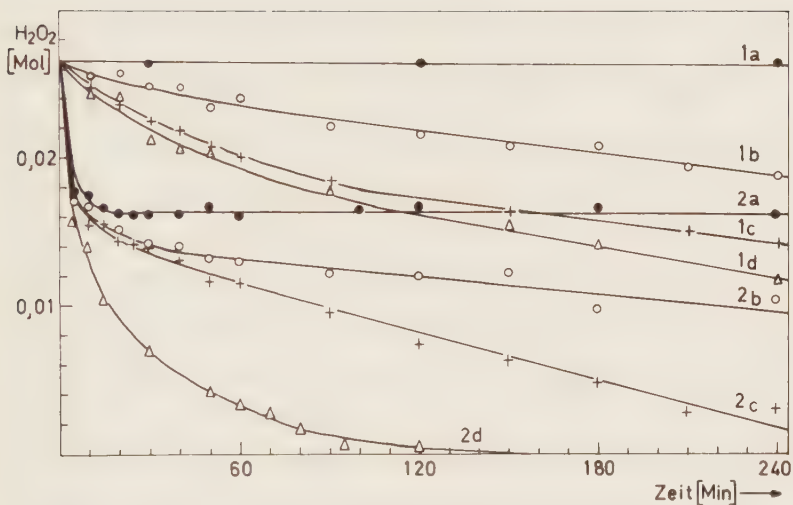


Abb. 32 : Abnahme von Wasserstoffperoxid in einer methanolischen, alkalischen Lösung,

1a : ohne Zusatz von Natronlauge und Dimethylsulfid

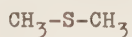
1b : mit " " 0,1 ml 6n NaOH

1c : " " " 0,2 ml 6n NaOH

1d : " " " 0,5 ml 6n NaOH

2a : " " " 0,01 Mol Dimethylsulfid

2b : " " " 0,1 ml 6n NaOH + 0,01 Mol



2c : " " " 0,2 ml 6n NaOH + "

2d : " " " 0,5 ml 6n NaOH + "

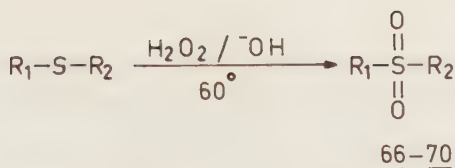
Ausnahmen, in denen der Schwefel sogar bis auf die Sulfonstufe oxydiert werden kann ^{68) 69)}.

Bei genauerer Betrachtung der Kurven ist kein entscheidender Unterschied zwischen dem Zusatz von 0,1 ml und dem von 0,2 ml 6n Natronlauge festzustellen. Man erkennt lediglich, daß die Abnahmegeschwindigkeit nach einem abrupten Absinken des Peroxidgehaltes um 0,01 Mol innerhalb von 5 - 10 Minuten parallel zu den Ansätzen ohne Zusatz von Dimethylsulfid verläuft. Erst ein Zusatz von 0,5 ml 6n Natronlauge ergibt ein anderes Bild. Während der Unterschied der Zersetzungsgeschwindigkeiten bei Zugabe von 0,2 ml und 0,5 ml 6n NaOH allein verhältnismäßig klein ist, sinkt der Peroxidgehalt in Gegenwart von Dimethylsulfid um fast 0,02 Mol innerhalb von 30 Minuten ab. Dieses deutet darauf hin, daß das zuerst gebildete Sulfoxid zum Sulfon weiter oxydiert worden ist.

Diese Annahme konnte ich durch präparative Versuche bestätigen. Löste man Alkyl-, Aralkyl- oder Arylsulfide in Äthanol auf und gab mehr als die berechnete Menge Perhydrol zu sowie anschließend 6n Natronlauge, so konnten die erwarteten Sulfone nach 2 - 3-stündigem Erwärmen bei 60° C isoliert werden. Nach dieser Methode konnte ich die in der Tabelle 8 aufgeführten Sulfone erhalten. Die Identifizierung erfolgte durch Schmelzpunkte und Vergleich der Infrarotspektren.

68) P.Karrer u. G.Aman, *Helv.chim.Acta* 33, 302 (1950)

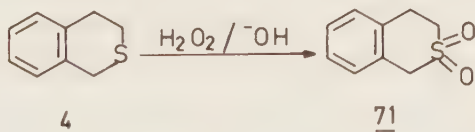
69) D.S.Tarbell u. C.Weaver, *J.Amer.Chem.Soc.* 63, 2941 (1941)



Bez.	Sulfon		Schmp. (° C)	Ausbeute (%)
	R ₁	R ₂		
<u>66</u>	CH ₃	CH ₃	109 - 110	fast quantitativ
<u>67</u>	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	73 - 74	70
<u>68</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅ -CH ₂	151 - 152	81
<u>69</u>	C ₆ H ₅	CH ₃	89 - 90	fast quantitativ
<u>70</u>	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	125	50

Tabelle 8

Aus dem Isothiochroman (4) erhält man auf der gleichen Weise das Isothiochroman-2,2-dioxid (71), das von Tils unter Verwendung von Phthalmonopersäure oder Wasserstoffperoxid/Eisessig hergestellt wurde ^{41) 70)}, in 77-prozent. Ausbeute.



Nach Abschluß dieser Untersuchungen berichteten Ogata und Suyama ⁷¹⁾ über eine Oxydation von Sulfiden mit Cumolhydroperoxid in Gegenwart von Base. Auch sie benutzten

70) L.Tils, Inaugural-Diss. Marburg 1959

71) Y.Ogata u. S.Suyama, Chemistry and Industry 1971, 707

Natronlauge als Base und kamen zur gleichen Schlußfolgerung, daß der Alkalizusatz eine katalytische Wirkung bei der Reaktion besitzt; andererseits verlief die Reaktion des Methylsulfids mit Wasserstoffperoxid ohne Katalysator bis zum Dimethylsulfoxid, wie auch ich mittels der Kurve 2a (Abb. 32) gezeigt habe.

Somit liegt hier eine neue Verwendung der alkalischen, äthanolischen Wasserstoffperoxidlösung zur präparativen Oxydation eines Thioäthers zu einem Sulfon vor. Der Vorteil dieses Reagenzes liegt in der Ungefährlichkeit gegenüber Wasserstoffperoxid-Eisessig-Gemischen, die am häufigsten angewendet werden. Man braucht hierbei nur wenig Wärme. Andererseits wird überschüssiges Wasserstoffperoxid im Laufe der Reaktion zum großen Teil zerstört, so daß ein Explosionsrisiko beim Aufarbeiten des Reaktionsansatzes vermindert wird.

Es lag auch nahe, aus Bis-(äthylthio)-methan (72) das Bis-(äthylsulfonyl)-methan (73) nach dem gleichen Verfahren zu erhalten. Das IR-Spektrum der aus dem Ansatz isolierten Substanz (Abb. 33) zeigt aber eine Sulfoxid-Valenzschwingung bei $9,72 \mu$ (1029 cm^{-1}) neben der asymmetrischen und symmetrischen SO_2 -Valenzschwingung bei $7,62 \mu$ (1312 cm^{-1}) bzw. bei $8,72 \mu$ (1147 cm^{-1}). Trotz erneuten Erwärmens unter weiterem Zusatz von Wasserstoffperoxid in Äthanol war dem IR-Spektrum kein Hinweis auf das Verschwinden der Sulfoxidgruppe zu entnehmen.

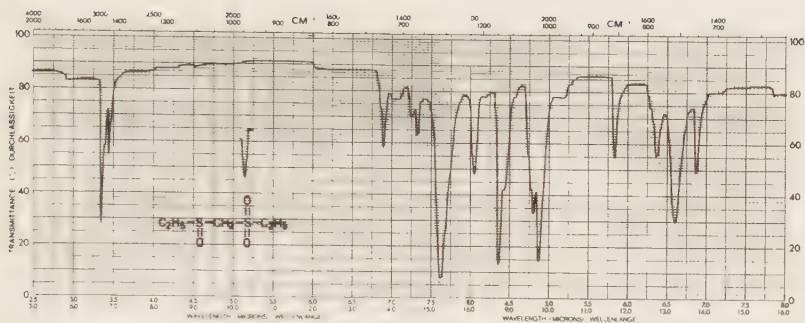
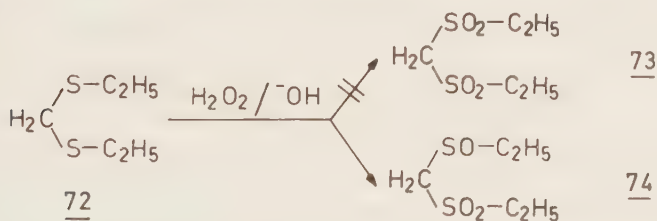


Abb. 33 : IR-Spektrum (KBr-Preßling) des Äthylsulfinyl-äthylsulfonyl-methans (74)

Es konnte lediglich festgestellt werden, daß die SO_2 -Banden breiter geworden sind. Anscheinend lag ein Gemisch von 74 und wenig 73 vor. Demnach verlief die Oxydation des Mercaptals (72) nicht glatt zu dem erwarteten Disulfon (73). M.W. ist das in diesem Fall erhaltene Sulfonsulfoxid (74) bisher noch nicht bekannt. Das NMR-Spektrum dieser Ver-



bindung in Deuterochloroform zeigt zwei sich überlappende Triplettts jeweils bei 1,41 ppm für die Methylprotonen der Sulfoxidgruppe und bei 1,45 ppm für die Methylprotonen der Sulfongruppe. Bei 4,26 ppm liegt ein Sextett, das aus zwei

zusammenfallenden Quadrupletts der beiden Methylenprotonen von der S=O- und SO₂-Gruppe entsteht. Die Kopplungskonstante beider Äthylgruppen beträgt J = 7 Hz. Die Methylenprotonen des zentralen Kohlenstoffs liefern ein scharfes Singulett bei 4,26 ppm.

Aus Bis-(methylthio)-methan (75) erhielt ich dementsprechend ein Produkt, das zwischen 71 - 75° C schmolz und nach dem NMR-Spektrum nicht einheitlich war. Erst wenn drei Äquivalente Wasserstoffperoxid eingesetzt wurden, konnte reines Methylsulfinyl-methylsulfonyl-methan (76) isoliert werden, das bei 61° C schmolz. Hünig und Boes ⁷²⁾ glaubten diese Verbindung schon einmal erhalten zu haben; allerdings gaben sie nur den Schwefelwert der Elementaranalyse als Beweis an. Die von ihnen isolierte Substanz hatte den Schmelzpunkt von 73° C. Das Produkt 76 wurde sowohl durch Elementaranalyse als auch durch IR- und NMR-Spektrum gesichert.



Das NMR-Spektrum von 76 (Abb. 34) zeigt drei Singulets jeweils bei 2,90 ppm für SO-CH₃-, bei 3,20 ppm für SO₂-CH₃- und bei 4,42 ppm für S-CH₂-S- Protonen im Intensitätsverhältnis 3 : 3 : 2.

72) S.Hünig u. O.Boes, Liebigs Ann.Chem. 579, 23 (1953)

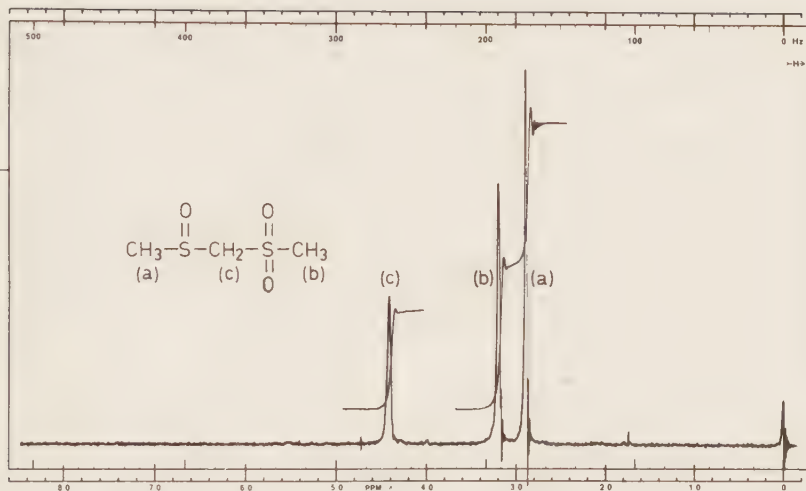


Abb. 34 : NMR-Spektrum des Methylsulfinyl-methylsulfonyl-methans (76) in CDCl_3

Das IR-Spektrum wird durch eine S=O-Bande bei $9,55 \mu$ (1047 cm^{-1}) und zwei SO_2 -Banden jeweils bei $7,67 \mu$ (1304 cm^{-1}) und $8,70 \mu$ (1149 cm^{-1}) charakterisiert.

3. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, daß 1-Cyan-isothiochroman in Gegenwart von Natriumamid am C-1 alkyliert, in Gegenwart von Natriumhydrid acyliert und aryliert werden kann. Es gelang ferner durch Variieren

der Basen Natriumhydrid und Butyllithium mit Propargylbromid, Chloracetonitril, Chloressigsäureäthylester sowie ω -Brom-acetophenon zu substituieren. Eine Übertragung der Ergebnisse auf 1-Cyan-isochroman konnte zum Teil durchgeführt werden.

Das Entstehen und die Darstellung von Dimeren des 1-Cyan-isothiochromans und des 1-Cyan-isochromans wurden beschrieben, deren Zuordnung anhand von IR- und Massenspektren versucht wurde. Sie bedarf allerdings noch eingehenderer Untersuchungen.

Die Reduktion von 1-Alkyl-1-cyan-isothiochromanen mit Lithiumalanat konnte auf die acylierten Produkte nicht ausgedehnt werden, wie das Beispiel des 1-Benzoyl-1-cyan-isothiochromans lehrte.

Die saure Verseifung gelang bei einigen Nitrilen, wobei 1-Cyanmethyl-1-cyan-isothiochroman keine entsprechende Dicarbonsäure, sondern ein cyclisches Imid lieferte und die partielle Verseifung der Nitrilgruppe mit alkalischer, äthanolischer Wasserstoffperoxid-Lösung brachte gleichzeitig eine Oxydation des Schwefels auf die Sulfonstufe mit sich.

Die Umsetzung von 1-Cyan-isothiochroman-1-carbonsäuremethylester mit Hydrazin und von Isochroman-carbonsäure-(1)-(essigsäure)-(1) mit Ammoniak führte zu zwei weiteren Spiroverbindungen.

Eine Untersuchung über das Verhalten von Wasserstoffperoxid in einer alkalischen, methanolischen Lösung sowohl mit als auch ohne Zusatz von Dimethylsulfid wurde durch-

geführt, wobei anschließend eine präparative Verwendung dieses Reagenzes für eine Oxydation von Thioäthern zu den entsprechenden Sulfonen beschrieben wurde.

Eine Übertragung der Ergebnisse auf zwei Mercaptale führte zu Sulfon-sulfoxiden.

B. Praktischer Teil

Allgemeine Bemerkungen:

Alle Temperaturangaben sind unkorrigiert. Die Schmelzpunkte wurden im Lindström-Apparat bestimmt.

Die IR-Spektren wurden mit den Spektrometern 237, 257 und dem Infrarot-Gitterspektrometer 521 der Firma Perkin Elmer, die NMR-Spektren ⁷³⁾ mit Geräten A-60A und T-60 der Varian-Associates aufgenommen. Die Massenspektren, für deren Aufnahmen ich Herrn Dr. P. Meyer herzlich danke, entstanden mit dem Gerät GC/M-System-Varian MAT 111.

Die theoretischen C, H, N-Werte wurden nach den Rechentafeln von R. Krzikalla ⁷⁴⁾ ermittelt und die Analysen mit dem Mikroautomaten der Firma Heraeus und Coleman erhalten. Falls die Ein- und Auswaagen fehlen, wurden die Bestimmungen mit dem C, H, N-Autoanalyzer 185 der Firma Hewlett Packard durchgeführt.

73) Anmerkung: Die NMR-Spektren wurden mit TMS als innerem Standard bei ca. 40° C gemessen. Die Angaben in ppm beziehen sich auf die δ -Skala.

74) R.Krzikalla, Rechentafeln zur chem. Elementaranalyse, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 1968

Alkylierung von 1-Cyan-isothiochroman (3)

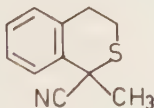
Allgemeine Vorschrift (I)

In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Claisenaufsatz mit Rückflußkühler und Gaseinleitungsrohr werden unter Feuchtigkeitsausschluß 5,25 g (0,03 Mol) 1-Cyan-isothiochroman (3) in 70 ml absolutem Benzol gelöst. Nach Zugabe von 6,5 ml einer 30-prozent. Natriumamid-Suspension in Benzol tritt nach kurzer Zeit plötzlich eine heftige Ammoniakentwicklung unter leichter Selbsterwärmung auf, wobei sich rotbraune Massen abscheiden. Man erwärmt 90 Minuten unter Rühren zum schwachen Rückfluß und leitet dabei trockenen Stickstoff durch das Gemisch, um das entstandene Ammoniak zu vertreiben. Danach werden bei Raumtemperatur 0,04 - 0,05 Mol frisch destilliertes Alkylierungsmittel in 20 ml absolutem Benzol langsam zugetropft und die Suspension 3 - 5 Stunden in schwachem Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen wird die Mischung filtriert, das Filtrat mit je 50 ml Wasser, 0,5 n Salzsäure bzw. 5-prozent.-Natronlauge und Wasser geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen im Vakuum wird der Rückstand aus der Retorte destilliert. Die Siedepunkte, der Schmelzpunkt, die Brechungsindizes sowie die Ausbeuten sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Allgemeine Vorschrift (II)

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Calciumchlorid-Rohr und Magnetrührer werden 3,2 g (0,02 Mol) 1-Cyanisothiochroman (3) in 80 ml wasserfreiem DMF ⁷⁵⁾ gelöst und unter Eiskühlung mit 1,0 g einer 50-prozent. Natriumhydrid-Suspension in Paraffin ⁷⁶⁾ versetzt. Das Reaktionsgemisch färbt sich unter lebhafter Gasentwicklung gelbgrün. Nach 10 Minuten werden 0,03 Mol frisch destilliertes Alkylierungsmittel langsam zugetropft, wobei die gelbgrüne Färbung verschwindet. Man rührt noch etwa 2 Stunden bei Raumtemperatur, gießt das Gemisch in 200 ml Eiswasser und extrahiert dreimal mit je 50 ml Äther. Die vereinigten Ätherauszüge werden über Calciumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird im Feinvakuum aus der Retorte destilliert.

1-Methyl-1-cyan-isothiochroman (8)



Umsetzung mit Methyljodid.

Das Destillat erstarrt spontan. Die farblosen Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert.

75) Gereinigt und getrocknet nach "Organikum", 5. Aufl. S.623, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1965

76) Es ist empfehlenswert, besonders wenn die zu erwartenden Endprodukte flüssig sind, daß das Paraffin durch mehrmaliges Auswaschen mit Petroläther entfernt wird.

Ausbeute nach der allg. Vorschrift I: 78 % d.Th.

und nach der allg. Vorschrift II: 90 % d.Th.

Schmp.: 53° C

Analyse: C₁₁H₁₁NS (189,28)

5,587 mg Substanz: 14,302 mg CO₂ 3,002 mg H₂O

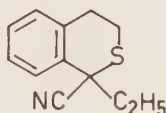
3,353 mg Substanz: 0,221 ml N₂ (727,0 Torr, 27,5° C)

16,42 mg Substanz: 8,58 ml 0,02 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

Ber.: C 69,80 H 5,86 N 7,40 S 16,94

Gef.: C 69,86 H 6,01 N 7,10 S 16,76

1-Äthyl-1-cyan-isothiochroman (9)



Umsetzung mit Äthyljodid.

Ausbeute nach der allg. Vorschrift I: 71 % d.Th.

und nach der allg. Vorschrift II: 87 % d.Th.

Sdp._{0,02}: 115 - 120° C (Luftbadtemperatur)

n_D^{20} : 1,5760

Analyse: C₁₂H₁₃NS (203,31)

5,172 mg Substanz: 13,444 mg CO₂ 3,040 mg H₂O

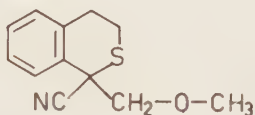
4,518 mg Substanz: 0,287 ml N₂ (726,0 Torr, 25,4° C)

12,96 mg Substanz: 6,50 ml 0,02 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

Ber.: C 70,89 H 6,44 N 6,89 S 15,78

Gef.: C 70,94 H 6,58 N 6,94 S 16,08

1-Methoxymethyl-1-cyan-isothiochroman (10)



Umsetzung mit Chlormethyl-methyl-äther.

Ausbeute nach der allg. Vorschrift I: 77 % d.Th.

und nach der allg. Vorschrift II: 85 % d.Th.

Sdp._{0,01}: 120 - 130° C (Luftbadtemperatur)

n_D^{20} : 1,5780

Analyse: C₁₂H₁₃NOS (219,30)

6,222 mg Substanz: 14,992 mg CO₂ 3,340 mg H₂O

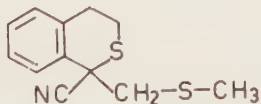
5,055 mg Substanz: 0,295 ml N₂ (727,5 Torr, 28,3° C)

12,65 mg Substanz: 5,98 ml 0,02 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

Ber.: C 65,72 H 5,97 N 6,39 S 14,62

Gef.: C 65,75 H 6,01 N 6,32 S 15,15

1-Methylmercaptomethyl-1-cyan-isothiochroman (11)



Umsetzung mit Chlormethyl-methyl-sulfid.

Ausbeute nach der allg. Vorschrift I: 52 % d.Th.

und nach der allg. Vorschrift II: 80 % d.Th.

Sdp._{0,01}: 130 - 140° C (Luftbadtemperatur)

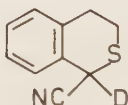
n_D^{20} : 1,6102

Analyse: C₁₂H₁₃NS₂ (235,38)

Ber.: C 61,23 H 5,57 N 5,95 S 27,25

Gef.: C 61,30 H 5,68 N 6,19 S 27,35

1-Cyan-1-deutero-isothiochroman (13)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Thermometer, Quecksilberüberdruckventil und Claisenaufsatz mit Tropftrichter und Stickstoffeinleitungsrohr sowie Magnetrührer werden 5,2 g (0,03 Mol) 1-Cyan-isothiochroman (3) in 85 ml absolutem Dioxan und 40 ml absolutem Äther unter Luftfeuchtheitsausschluß gelöst und mit Eis-Salz-Bad auf -15° C abgekühlt. Nun tropft man schnell 10 ml einer 20-prozent. Lösung von n-Butyllithium in Hexan hinzu und rührt noch 30 Minuten in der Kälte. Dabei bildet sich ein gelber Niederschlag aus. Danach werden 6,0 ml D₂O innerhalb von 10 Minuten eingetropft und 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der weiß gewordene Niederschlag wird abfiltriert und dreimal mit 50 ml Äther gewaschen. Das Filtrat wird mit 4,0 g D₂O ausgeschüttelt, über "Sikkon Fluka" getrocknet und am Rotavapor eingeeengt. Die Feinvakuumdestillation aus der Retorte liefert

ein farbloses Öl bei Luftbadtemperatur von 120°C , das im Retortenbügel fest wird. Es wird mit Äthanol gelöst und daraus umkristallisiert. Die farblosen Kristalle schmelzen bei $69 - 70^{\circ}\text{C}$.

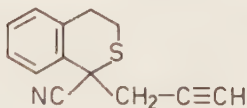
Ausbeute: 4,8 g (91 % d.Th.) Das NMR-Spektrum zeigt eine Deuterierung von etwa 95 %.

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{DNS}$ (176,16)

Ber.: C 68,18 H+D (8:1) 5,72 N 7,95 S 18,20

Gef.: C 67,77 H+D (8:1) 5,76 N 7,90 S 17,84

1-(2-Propinyl)-1-cyan-isothiochroman (16)



Die Darstellung des Anions erfolgt wie bei 13 beschrieben. Anschließend gibt man 4,8 g (0,04 Mol) frisch destilliertes Propargylbromid in 30 ml absolutem Äther hinzu und rührt noch 10 Stunden bei Raumtemperatur. Sodann wird der Niederschlag abfiltriert und dreimal mit 50 ml Äther gewaschen. Die vereinigten Ätherauszüge werden dreimal mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt, über "Sikkon Fluka" getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die anschließende Destillation bei 0,01 Torr liefert ca. 1 g nicht umgesetztes Ausgangsprodukt. Bei Luftbadtemperatur von $145 - 155^{\circ}\text{C}$ geht ein

leicht getrübbtes, viskoses Öl über, das nach Anreiben mit wenig Äthanol durchkristallisiert. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Äthanol farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 50 - 51° C.

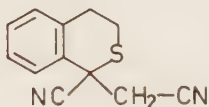
Ausbeute: 5,0 g (78 % d.Th.)

Analyse: C₁₃H₁₁NS (213,30)

Ber.: C 73,20 H 5,20 N 6,57 S 15,03

Gef.: C 73,91 H 5,09 N 6,49 S 14,92

1-Cyanmethyl-1-cyan-isothiochroman (17)



Die Umsetzung mit Chloracetonitril kann nach der allg. Vorschrift II durchgeführt werden. Die Darstellung analog zu 16 lieferte aber bessere Ausbeuten. Es wurden 5,2 g (0,03 Mol) 1-Cyan-isothiochroman (3) und 3,1 g (ca. 0,04 Mol) Chloracetonitril eingesetzt. Die Feinvakuumdestillation aus der Retorte liefert bei Luftbadtemperatur von 140 - 150° C ein zähviskoses Öl, das noch Ausgangsprodukt enthält. Dieses läßt sich mit wenig Tetrachlorkohlenstoff herauslösen, wobei das Endprodukt ausfällt. Die farblosen Kristalle schmelzen nach zweimaliger Umkristallisation aus Äthanol bei 73 - 75° C.

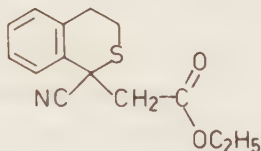
Ausbeute: 3,1 g (50 % d.Th.)

Analyse: $C_{12}H_{10}N_2S$ (214,29)

Ber.: C 67,26 H 4,71 N 13,07 S 14,96

Gef.: C 66,99 H 4,48 N 13,14 S 15,03

1-Cyan-isothiochroman-(essigsäure)-(1)-äthylester (18)



Diese Verbindung stellt man analog zu 16 durch Umsetzung mit 4,9 g (0,04 Mol) Chloressigsäureäthylester her. Das Rohprodukt wird im Feinvakuum aus der Retorte destilliert; bei Luftbadtemperatur von 110 - 120° C geht die nicht umgesetzte Ausgangsverbindung über und bei 150 - 160° C der zähviskose Ester, welcher noch mindestens zweimal redestilliert werden muß, um ihn analysenrein zu erhalten.

Ausbeute: 2,4 g (30 % d.Th.)

Sdp._{0,01}: 150 - 155° C (Luftbad)

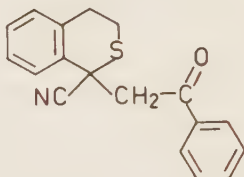
$n_D^{20} = 1,5593$

Analyse: $C_{14}H_{15}NO_2S$ (261,34)

Ber.: C 64,35 H 5,78 N 5,36 S 12,27

Gef.: C 64,39 H 5,91 N 5,32 S 12,39

1-Phenacyl-1-cyan-isothiochroman (19)



Die Darstellung des Anions erfolgt wie in der allg. Vorschrift II beschrieben. Anschließend tropft man eine Lösung von 3,2 g (0,02 Mol) ω -Bromacetophenon in 30 ml wasserfreiem DMF innerhalb von 15 Minuten hinzu. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 100 ml Eiswasser gegossen und zweimal mit 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridauszüge werden über Calciumchlorid getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Aus dem braungelben, öligen Rückstand fallen nach mehrtägigem Stehenlassen durch Zusatz von einem Äthanol-Äther-Gemisch farblose Kristalle aus, die nach Umkristallisation aus Äthanol/Chloroform (1 : 1) bei 183 - 185° C schmelzen.

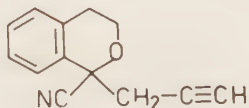
Ausbeute: 1,7 g (29 % d.Th.)

Analyse: C₁₈H₁₅NOS (293,39)

Ber.: C 73,69 H 5,16 N 4,77 S 10,93

Gef.: C 73,56 H 4,97 N 4,58 S 10,93

1-(2-Propinyl)-1-cyan-isochroman (20)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Calciumchlorid-Rohr, Tropftrichter und Magnetprüher werden 4,8 g (0,03 Mol) 1-Cyan-isochroman (6) in 120 ml wasserfreiem DMF gelöst und im Eisbad abgekühlt. Unter Röhren gibt man 1,5 g 50-prozent. Natriumhydrid-Suspension in Paraffin, die zuvor mehrmals durch Waschen mit Petroläther vom Paraffin befreit wurde, hinzu, wobei eine Gelbfärbung unter Gasentwicklung auftritt. Nach 10 Minuten Röhren werden 4,8 g (0,04 Mol) frisch destilliertes Propargylbromid langsam eingetropft; dabei verschwindet die Gelbfärbung. Man röhrt noch 2 Stunden bei Raumtemperatur und gießt danach in 200 ml Eiswasser, wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Das Gemisch wird dreimal mit 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Auszüge werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen bleibt ein hellbraunes Öl zurück, das unter Zusatz von wenig Äthanol durchkristallisiert. Die farblosen Kristalle schmelzen, aus Äthanol/Äther umkristallisiert, bei 99 - 100,5° C.

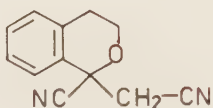
Ausbeute: 5,2 g (88 % d.Th.)

Analyse: C₁₃H₁₁NO (197,24)

Ber.: C 79,17 H 5,62 N 7,10

Gef.: C 79,50 H 5,66 N 7,23

1-Cyanmethyl-1-cyan-isochroman (21)



Die Darstellung erfolgt wie bei 16 beschrieben durch Umsetzung von 4,8 g (0,03 Mol) 1-Cyan-isochroman (6) mit 3,4 g (ca. 0,045 Mol) Chloracetonitril. Die Destillation des Rohproduktes im Feinvakuum liefert bei Luftbadtemperatur von 90 - 100° C eine Fraktion, die aus nicht umgesetzter Ausgangsverbindung besteht, und bei 140 - 150° C ein trübes, viskoses Öl, das beim Anreiben mit einem Glasstab unter Zusatz von wenig Äthanol durchkristallisiert. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Ligroin (2 : 1) schmelzen die farblosen Kristalle bei 82 - 84° C.

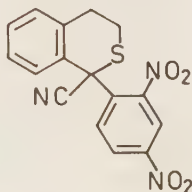
Ausbeute: 2,2 g (37 % d.Th.)

Analyse: C₁₂H₁₀N₂O (198,23)

Ber.: C 72,71 H 5,09 N 14,14

Gef.: C 72,77 H 5,14 N 14,37

1-Cyan-1-(2,4 -dinitrophenyl)-isothiochroman (24)



In einem 100 ml Rundkolben mit Calciumchlorid-Rohr und Magnetrührer werden 3,2 g (0,02 Mol) 1-Cyan-isothiochroman (3)

und 3,8 g (0,02 Mol) Dinitrofluorbenzol in 40 ml wasserfreiem DMF gelöst. Unter kräftigem Rühren versetzt man die Lösung mit 1,0 g (0,02 Mol) 50-prozent. Natriumhydrid-Suspension, wobei eine Selbsterwärmung und eine Violettfärbung unter heftiger Gasentwicklung auftritt. Das Gemisch wird noch 2 Stunden gerührt, in 200 ml Eiswasser gegossen und mit verdünnter Salzsäure tropfenweise versetzt, bis die Violettfärbung verschwindet. Anschließend extrahiert man dreimal mit 50 ml Methylenchlorid. Die Auszüge werden über Calciumchlorid getrocknet und am Rotavapor eingeeengt. Der braune, ölige Rückstand wird in 40 ml Tetrachlorkohlensstoff aufgenommen, aus dem gelbe Kristalle ausfallen. Aus Methylenchlorid/Methanol umkristallisiert schmelzen die schwachgelben Kristalle bei 180 - 181° C.

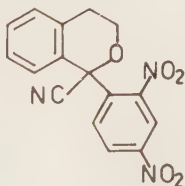
Ausbeute: 2,5 g (36 % d.Th.)

Analyse: $C_{16}H_{11}N_3O_4S$ (341,34)

Ber.: C 56,30 H 3,25 N 12,30 S 9,40

Gef.: C 55,82 H 3,25 N 12,00 S 9,39

1-Cyan-1-(2,4-dinitrophenyl)-isochroman (25)



Analog 20 durch Umsetzung mit 5,7 g (0,03 Mol) Dinitrofluorbenzol. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei 24 beschrieben.

Das Rohprodukt wird unter Zusatz von Aktivkohle aus Chloroform umkristallisiert. Die schwachgelben, blattförmigen Kristalle schmelzen bei $182 - 184^{\circ} \text{C}$.

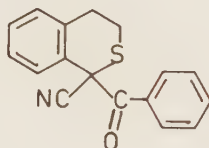
Ausbeute: 2,5 g (25 % d.Th.)

Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$ (325,28)

Ber.: C 59,08 H 3,41 N 12,92

Gef.: C 58,74 H 3,46 N 12,78

1-Benzoyl-1-cyan-isothiochroman (26)



Die Darstellung erfolgt wie in der allg. Vorschrift II beschrieben durch Umsetzung mit 4,2 g (0,03 Mol) frisch destilliertem Benzoylchlorid. Das hydrolysierte Gemisch wird dreimal mit 50 ml Chloroform ausgeschüttelt und die vereinigten Auszüge über Calciumchlorid getrocknet. Beim Eindampfen der Lösung am Rotavapor entstehen farblose Kristalle, die, dreimal aus heißem Äthanol umkristallisiert, bei $145 - 146^{\circ} \text{C}$ schmelzen.

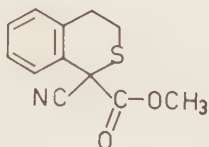
Ausbeute: 5,5 g (98 % d.Th.)

Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NOS}$ (279,36)

Ber.: C 73,10 H 4,69 N 5,01 S 11,47

Gef.: C 73,02 H 4,67 N 5,28 S 12,19

1-Cyan-isothiochroman-1-carbonsäuremethylester (27)



Die Darstellung erfolgt nach der allg. Vorschrift II durch Umsetzung mit 2,8 g (0,03 Mol) frisch destilliertem Chlorameisensäuremethylester. Bei der Feinvakuumdestillation des Rohproduktes geht der Ester nach einem Vorlauf, der aus nicht umgesetztem Ausgangsprodukt besteht, bei einer Luftbadtemperatur von 120 - 140° C über. Um vom Ausgangsprodukt zu befreien, muß die Fraktion noch dreimal redestilliert werden.

Ausbeute: 1,7 g (37 % d.Th.)

Sdp._{0,01} = 120 - 130° C (Luftbad)

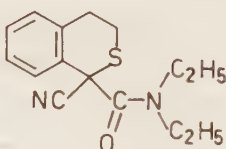
$n_D^{20} = 1,5757$

Analyse: C₁₂H₁₁NO₂S (233,29)

Ber.: C 61,78 H 4,76 N 6,01 S 13,74

Gef.: C 62,24 H 4,69 N 6,14 S 14,23

1-Cyan-isothiochroman-1-carbonsäurediäthylamid (28)



Analog 26 durch Umsetzung mit 4,1 g (0,03 Mol) Diäthyl-carbamoylchlorid.

Schmelzpunkt: 114 - 115° C (aus Äthanol), farblose Nadeln.

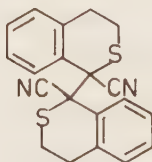
Ausbeute: 3,3 g (60 % d.Th.)

Analyse: C₁₅H₁₈N₂OS (274,38)

Ber.: C 65,66 H 6,62 N 10,22 S 11,66

Gef.: C 65,29 H 6,73 N 9,95 S 11,55

1,1'-Dicyan-1,1'-bi-isothiochroman (29)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Thermometer, Queck-silberüberdruckventil und Claisenaufsatz mit Tropftrichter und Stickstoffeinleitungsrohr sowie Magnetprüher werden 3,2 g (0,02 Mol) 1-Cyan-isothiochroman (3) in 40 ml absolutem

Dioxan und 20 ml absolutem Äther unter Feuchtigkeitsausschluß gelöst und in einem Kältebad von -15°C gekühlt. In schneller Folge tropft man 6 ml 20-prozent. n-Butyllithium in Hexan zu, und rührt 30 Minuten in der Kälte. Es entsteht ein feiner, gelber Niederschlag. Danach tropft man 3,8 g (0,015 Mol) Jod, gelöst in 50 ml absolutem Äther, zu. Nach Zugabe des Jods läßt man eine Stunde in der Kälte und zwei weitere Stunden bei Raumtemperatur reagieren. Die über dem Niederschlag stehende Lösung wird durch eine Nutsche abgesaugt und der Niederschlag zweimal mit 50 ml Methylenchlorid nachgewaschen. Filtrat und Waschflüssigkeit werden vereinigt, mit 50 ml 5-prozent. Natriumthiosulfat-Lösung sowie 50 ml Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor eingeeengt, bis die ersten Kristalle ausfallen. Man läßt 4 - 5 Stunden stehen und saugt die Kristalle ab. Nach Umkristallisieren aus Chloroform/Äthanol schmilzt die DL-Verbindung bei $249 - 250^{\circ}\text{C}$ unter Zersetzung.

Die Mutterlauge wird weiter eingeeengt, wobei die Kristalle der Meso-Verbindung ausfallen, die, aus Chloroform/Methanol umkristallisiert, bei $163 - 165^{\circ}\text{C}$ unter Braunfärbung schmelzen.

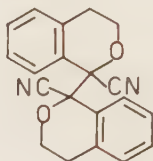
Ausbeute an Racemat (29a): 1,0 g (29 % d.Th.)

Ausbeute an Meso-Verbindung (29b): 0,6 g (18 % d.Th.)

Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}_2$ (348,49)

	Ber.:	C 68,93	H 4,63	N 8,04	S 18,40
in <u>29a</u>	Gef.:	C 68,89	H 4,64	N 7,89	S 18,74
in <u>29b</u>	Gef.:	C 69,06	H 4,55	N 8,01	S 18,80

1,1'-Dicyan-1,1'-bi-isochroman (32)



Analog zu 29 durch Umsetzung von 3,2 g (0,02 Mol) 1-Cyanisochroman mit 3,8 g (0,015 Mol) Jod. Beim Einengen der Lösung entstehen 0,6 g farblose Kristalle. Aus der Mutterlauge ist keine zweite Substanz zu isolieren und nach ihrer Destillation erhält man aus dem Rückstand noch 0,1 g Kristalle, die mit der ersten Substanz identisch sind und vermutlich die Meso-Verbindung darstellen.

Schmelzpunkt: 235 - 237° C, unter Zersetzung (aus Methylenchlorid/Äther)

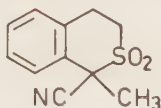
Ausbeute: 0,7 g (22 % d.Th.)

Analyse: C₂₀H₁₆N₂O₂ (316,36)

Ber.: C 75,93 H 5,10 N 8,86

Gef.: C 76,39 H 5,05 N 9,15

1-Methyl-1-cyan-isothiochroman-2,2-dioxid (33)



In einem 50 ml Rundkolben mit Rückflußkühler werden 1,9 g (0,01 Mol) 1-Methyl-1-cyan-isothiochroman (8) mit 3,0 g 30-prozent. Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt und in 30 ml Eisessig gelöst. Das Gemisch wird 2 Stunden im siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen und Eindampfen am Rotavapor bleibt ein öliges Produkt zurück, das nach Stehenlassen über Nacht beim Anreiben mit einem Glasstab unter Zusatz von wenig Alkohol durchkristallisiert. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol schmelzen die farblosen Kristalle bei 75 - 77° C.

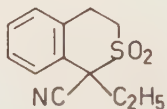
Ausbeute: 1,9 g (86 % d.Th.)

Analyse: C₁₁H₁₁NO₂S (221,28)

Ber.: C 59,70 H 5,02 N 6,34 S 14,49

Gef.: C 59,63 H 5,00 N 5,87 S 14,98

1-Äthyl-1-cyan-isothiochroman-2,2-dioxid (34)



Analog zu 33 durch Umsetzung von 1-Äthyl-1-cyan-isothiochroman (9). Beim Einengen des Reaktionsansatzes fallen farblose Kristalle aus.

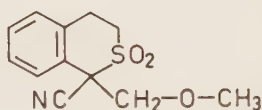
Schmp.: 107 - 109° C (aus Äthanol); Ausbeute: 1,4 g (58 % d.Th.)

Analyse: C₁₂H₁₃NO₂S (235,30)

Ber.: C 61,25 H 5,57 N 5,95 S 13,63

Gef.: C 61,34 H 5,33 N 5,99 S 13,37

1-Methoxymethyl-1-cyan-isothiochroman-2,2-dioxid (35)



Analog zu 33 durch Umsetzung von 1-Methoxymethyl-1-cyan-isothiochroman (10).

Ausbeute: 2,15 g (85 % d.Th.)

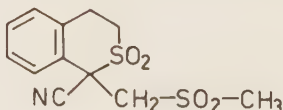
Schmelzpunkt: 89 - 90° C (aus Äthanol)

Analyse: C₁₂H₁₃NO₃S (251,30)

Ber.: C 57,35 H 5,22 N 5,58 S 12,76

Gef.: C 57,58 H 5,35 N 5,39 S 13,02

1-Methylsulfonylmethyl-1-cyan-isothiochroman-2,2-dioxid (36)



In einem 300 ml Jodzahlkolben werden 0,5 g (0,002 Mol) 1-Methylmercaptomethyl-1-cyan-isothiochroman (11) in 20 ml

absolutem Äther gelöst, auf -5° C abgekühlt und mit einer gleich tief gekühlten Lösung von 4,7 g Phthalmonopersäure⁴²⁾ in 200 ml Äther versetzt. Man verschließt mit einem Calciumchlorid-Rohr und läßt 4 Tage im Dunkeln stehen. Die abgeschiedene Phthalsäure wird durch Ausschütteln mit gesättigter Natrium-hydrogencarbonat-Lösung gelöst, die ätherische Lösung über "Siccon-Fluka" getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Der sirupartige Rückstand kristallisierte unter Zusatz von wenig Chloroform durch.

Ausbeute: 0,4 g (67 % d.Th.)

Schmelzpunkt: $148 - 150^{\circ}$ C (aus Methylenchlorid/Äthanol)

Analyse: $C_{12}H_{13}NO_4S_2$ (299,37)

Ber.: C 48,15 H 4,38 N 4,68 S 21,42

Gef.: C 48,14 H 4,47 N 4,72 S 21,80

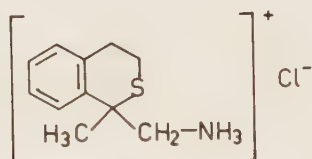
Darstellung substituierter 1-Aminomethyl-isothiochromane

Allgemeine Vorschrift:

In einem 100 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Magnetrührer und Rückflußkühler mit Calciumchlorid-Rohr werden 0,5 g Lithium-aluminium-hydrid in 20 ml absolutem Äther suspendiert und langsam die Lösung des substituierten 1-Cyanisothiochromans in 30 ml absolutem Äther zugetropft, so daß die Mischung schwach siedet. Wenn alles zugetropft ist, erwärmt man noch 40 Minuten zum Rückfluß und steckt anschließend ins Eisbad. In der Kälte tropft man vorsichtig

4 ml Wasser hinzu; der entstandene weiße Niederschlag wird auf einer Nutsche gesammelt und dreimal mit 20 ml Äther ausgewaschen. Filtrat und Waschflüssigkeit werden über Kaliumcarbonat getrocknet. Man engt im Vakuum auf ca. 10 ml ein. Beim Einleiten von Chlorwasserstoff scheiden sich die Hydrochloride als Kristalle oder schmieriges Produkt ab, das durch Anreiben mit einem Glasstab durchkristallisiert.

1-Aminomethyl-1-methyl-isothiochroman-hydrochlorid (37)



Ausbeute: 1,7 g (74 % d.Th.)

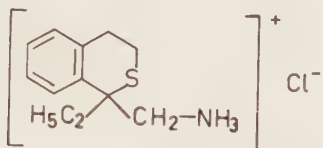
Schmp.: 209 - 211° C (aus Äthanol/Äther)

Analyse: C₁₁H₁₆ClNS (229,76)

Ber.:	C 57,50	H 7,02	Cl 15,42	N 6,10	S 13,96
-------	---------	--------	----------	--------	---------

Gef.:	C 57,24	H 7,49	Cl 15,79	N 6,19	S 14,00
-------	---------	--------	----------	--------	---------

1-Aminomethyl-1-äthyl-isothiochroman-hydrochlorid (38)



Ausbeute: 1,28 g (53 % d.Th.)

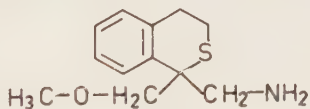
Schmp.: 204 - 206° C (aus Äthanol/Äther)

Analyse: C₁₂H₁₈ClNS (243,79)

Ber.: C 59,11 H 7,45 Cl 14,54 N 5,75 S 13,15

Gef.: C 58,73 H 7,87 Cl 14,31 N 5,74 S 13,17

1-Aminomethyl-1-methoxymethyl-isothiochroman (39)



Nach einmaliger Umkristallisation löst man das Hydrochlorid in Wasser. Beim Alkalisieren mit Natriumhydroxid-Plättchen scheidet sich die Base ab, die mit Äther ausgeschüttelt wird. Nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Feinvakuum aus der Retorte destilliert. Bei einer Luftbadtemperatur von 104-108° C geht ein klares, farbloses Öl über.

Ausbeute: 1,0 g (45 % d.Th.)

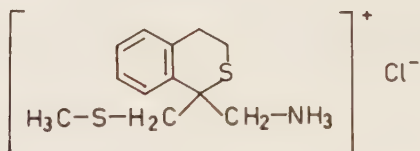
$n_D^{22} = 1,5852$

Analyse: $C_{12}H_{17}NOS$ (223,33)

Ber.: C 64,54 H 7,67 N 6,27 S 14,36

Gef.: C 64,36 H 7,73 N 6,23 S 14,67

1-Aminomethyl-1-methylmercaptomethyl-isothiochroman-
hydrochlorid (40)



Ausbeute: 1,6 g (58 % d.Th.)

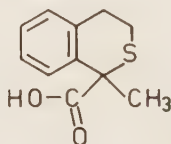
Schmp.: 171 - 173° C (aus Äthanol/Äther)

Analyse: $C_{12}H_{18}ClNS_2$ (275,86)

Ber.: C 52,25 H 6,58 Cl 12,85 N 5,08 S 23,24

Gef.: C 52,06 H 6,56 Cl 13,29 N 5,08 S 23,22

1-Methyl-isothiochroman-1-carbonsäure (41)



In einem 250 ml Rundkolben mit Rückflußkühler werden
3,8 g (0,02 Mol) 1-Methyl-1-cyan-isothiochroman (8) in 40 ml

Eisessig gelöst und mit 50 ml konzentrierter Salzsäure 10 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotavapor wird der Rückstand in 20-prozent. Kaliumcarbonat-Lösung aufgenommen. Die alkalische Lösung wird mehrmals mit Äther ausgeschüttelt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die dabei ausfallenden Kristalle werden auf einer Nutsche gesammelt und einmal aus Wasser/Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3,0 g (72 % d.Th.)

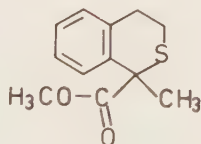
Schmp.: 188 - 190° C (farblose Nadeln)

Analyse: $C_{11}H_{12}O_2S$ (208,28)

Ber.: C 63,43 H 5,81 S 15,40

Gef.: C 63,13 H 6,20 S 15,15

1-Methyl-isothiochroman-1-carbonsäuremethylester (42)



In einem 100 ml Rundkolben mit Calciumchlorid-Rohr werden 2,1 g (0,01 Mol) 1-Methyl-isothiochroman-1-carbonsäure (41) in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit einem Überschuß einer ätherischen Diazomethan-Lösung versetzt. Man läßt über Nacht stehen. Das überschüssige Diazomethan und das Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der

Rückstand im Feinvakuum aus der Retorte destilliert. Bei einer Luftbadtemperatur von 90 - 95° C und einem Druck von 0,01 Torr wird eine wasserklare, farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 1,9 g (86 % d.Th.)

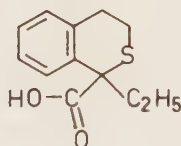
$n_D^{25} = 1,5678$

Analyse: C₁₂H₁₄O₂S (222,31)

Ber.: C 64,84 H 6,35 S 14,42

Gef.: C 65,12 H 6,51 S 14,52

1-Äthyl-isothiochroman-1-carbonsäure (43)



In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflußkühler werden 2,8 g (0,014 Mol) 1-Äthyl-1-cyan-isothiochroman (9) in 30 ml Eisessig gelöst und mit 25 ml 48-prozent. Bromwasserstoffsäure 24 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der zum Teil aus verharzten Produkten bestehende Rückstand wird mit 20-prozent. Kaliumcarbonat-Lösung warm gelöst. Die alkalische Lösung wird so oft mit Äther oder Methylenchlorid ausgeschüttelt, bis die wäßrige Phase farblos ist. Danach säuerte man mit verdünnter Salzsäure an, wobei ein Niederschlag entsteht.

Nach Umkristallisation aus Äthanol/Wasser schmelzen die blattförmigen, farblosen Kristalle bei 135 - 136° C.

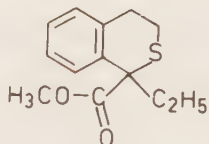
Ausbeute: 1,6 g (52 % d.Th.)

Analyse: $C_{12}H_{14}O_2S$ (222,31)

Ber.: C 64,84 H 6,35 S 14,42

Gef.: C 64,51 H 6,56 S 14,84

1-Äthyl-isothiochroman-1-carbonsäuremethylester (44)



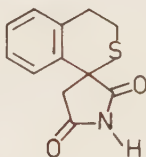
In einem 100 ml Rundkolben mit Calciumchlorid-Rohr werden 2,2 g (0,01 Mol) 1-Äthyl-isothiochroman-1-carbonsäure (43) in 40 ml absolutem Äther gelöst und mit überschüssiger Diazomethan-Lösung versetzt. Nach 10-stündigem Stehenlassen werden der Überschuß an Diazomethan und das Lösungsmittel im Vakuum verjagt. Der ölige Rückstand wird im Feinvakuum aus der Retorte destilliert. Bei Luftbadtemperatur von 100 - 110° C geht eine Flüssigkeit über, die schon im Retortenbügel fest wird, so daß ab und zu abgeflammt werden muß. Nach einmaliger Umkristallisation aus Methanol erhält man farblose Kristalle, die bei 53 - 54° C schmelzen.

Ausbeute: 2,2 g (96 % d.Th.)

Analyse: $C_{13}H_{16}O_2S$ (236,33)

Ber.:	C 66,07	H 6,82	S 13,57
Gef.:	C 66,23	H 6,59	S 13,56

2,5-Dioxo-pyrrolidin-(3-spiro-1')-isothiochroman (46)



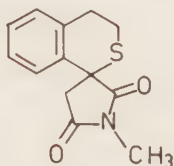
In einem 250 ml Rundkolben mit Rückflußkühler werden 2,1 g (0,01 Mol) 1-Cyanmethyl-1-cyan-isothiochroman (17) mit 50 ml konzentrierter Salzsäure und 50 ml Eisessig versetzt und die Mischung anschließend 10 Stunden im schwachen Sieden gehalten, wobei das Dinitril in Lösung geht. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man einen hellgrünen Kristallbrei. Dieser wird mit 40-prozent. Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und warm gelöst. Die alkalische Lösung wird filtriert und das Filtrat vorsichtig mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, wobei ein Niederschlag entsteht. Die Umkristallisation aus Äthanol/Wasser liefert farblose Kristalle, die bei 166 - 168° C schmelzen.

Ausbeute: 1,8 g (80 % d.Th.)

Analyse: C₁₂H₁₁NO₂S (233,29)

Ber.:	C 61,78	H 4,76	N 6,01	S 13,74
Gef.:	C 61,93	H 4,68	N 6,02	S 13,40

1-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-(3-spiro-1')-isothiochroman (47)



In einem 100 ml Rundkolben mit Calciumchlorid-Rohr werden 1,1 g (0,005 Mol) 2,5-Dioxo-pyrrolidin-(3-spiro-1')-isothiochroman (46) in 30 ml Äther gelöst und mit einem Überschuß einer ätherischen Diazomethan-Lösung versetzt. Nach 12-stündigem Stehenlassen wird im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisiert beim Anreiben mit Äthanol durch. Die Umkristallisation aus Äthanol/Petroläther ergibt farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 108 - 110° C.

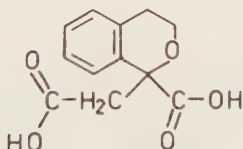
Ausbeute: 1,0 g (81 % d.Th.)

Analyse: $C_{13}H_{13}NO_2S$ (247,32)

Ber.: C 63,14 H 5,30 N 5,67 S 12,96

Gef.: C 62,84 H 5,38 N 5,73 S 13,09

Isochroman-carbonsäure-(1)-(essigsäure)-(1) (48)



In einem 250 ml Rundkolben mit Rückflußkühler werden 2,0 g (0,01 Mol) 1-Cyanmethyl-1-cyan-isochroman (21) in 50 ml Eis-

essig gelöst und mit 50 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und 10 Stunden am Rückfluß erwärmt. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer verjagt und der Rückstand dreimal mit 50 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge werden über Calciumchlorid getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird in 10 ml Chloroform aufgenommen. Bei Zugabe von Petroläther fallen farblose Kristalle aus. Nach mehrmaliger Umkristallisation aus Aceton, Petroläther schmilzt die noch wasserhaltige Substanz bei 85 - 90° C. Nach 24-stündigem Trocknen bei 90° C über Phosphor(V)-oxid im Vakuum schmelzen die verwitterten Kristalle bei 156 - 158° C.

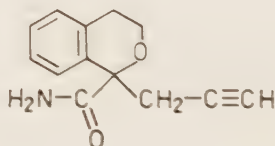
Ausbeute: 1,9 g (81 % d.Th.)

Analyse: $C_{12}H_{12}O_5$ (236,23

Ber.: C 61,01 H 5,13

Gef.: C 60,82 H 4,91

1-(2-Propinyl)-isochroman-1-carbonsäureamid (52)



In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflußkühler werden 1,97 g (0,01 Mol) 1-(2-Propinyl)-1-cyan-isochroman (20) mit 2,2 g 30-prozent. Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt

und in 50 ml Aceton/Äthanol (3 : 1) gelöst, mit 6n Natronlauge gegen Indikatorpapier auf etwa pH 8 gebracht (1 ml), 4 Stunden auf 50 - 60° C erwärmt und evtl. durch Zusatz von mehr Natronlauge stets alkalisch gehalten. Nach dem Erkalten wird mit 6n Schwefelsäure neutralisiert, zur Trockne eingedampft und das entstandene Natriumsulfat mit Wasser gelöst, wobei farblose Kristalle erhalten werden. Nach Umkristallisation aus Aceton/Petroläther schmelzen sie bei 152 - 154° C.

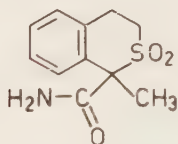
Ausbeute: 1,9 g (88 % d.Th.)

Analyse: C₁₃H₁₃NO₂ (215,26)

Ber.: C 72,53 H 6,09 N 6,51

Gef.: C 72,93 H 6,10 N 6,40

1-Methyl-isothiochroman-1-carboxamid-2,2-dioxid (53)



In einem 100 ml Rundkolben mit Magnetührer und Rückflußkühler werden 0,95 g (0,005 Mol) 1-Methyl-1-cyan-isothiochroman (8) mit 1,6 g 30-prozent. Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt und in 30 ml Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 0,6 ml 6n Natronlauge wird die Lösung 4 Stunden auf 50 - 60° C erwärmt (evtl. ist nochmalige Zugabe von Natronlauge nötig). Nach dem Erkalten neutralisiert man mit 6n Schwefelsäure

und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Beim Zusatz von Wasser erhält man farblose Kristalle, die nach dreimaliger Umkristallisation aus Äthanol bei 191 - 193° C schmelzen.

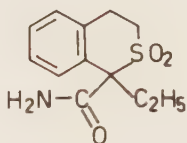
Ausbeute: 0,9 g (75 % d.Th.)

Analyse: $C_{11}H_{13}NO_3S$ (239,29)

Ber.: C 55,21 H 5,48 N 5,86 S 13,41

Gef.: C 55,29 H 5,59 N 5,62 S 12,88

1-Äthyl-isothiochroman-1-carboxamid-2,2-dioxid (54)



Die Darstellung erfolgt analog wie bei 53 beschrieben durch Umsetzung von 1,0 g (0,005 Mol) 1-Äthyl-1-cyanisothiochroman (9).

Ausbeute: 1,0 g (79 % d.Th.)

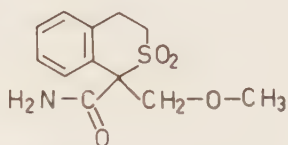
Schmp.: 151 - 153° C (aus Äthanol)

Analyse: $C_{12}H_{15}NO_3S$ (253,32)

Ber.: C 56,90 H 5,97 N 5,53 S 12,65

Gef.: C 56,78 H 6,03 N 5,49 S 12,22

1-Methoxymethyl-isothiochroman-1-carboxamid-2,2-dioxid (55)



Analog zu 53 durch Umsetzung von 1,1 g (0,005 Mol) 1-Methoxymethyl-1-cyan-isothiochroman (10). Nach Neutralisation und Eindampfen des Reaktionsansatzes extrahiert man den Rückstand dreimal mit 20 ml Chloroform. Die vereinigten Chloroformauszüge werden über Calciumchlorid getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisiert beim Anreiben mit wenig Äthanol durch. Die Umkristallisation aus Äthanol/Petroläther ergibt farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 167 - 169° C.

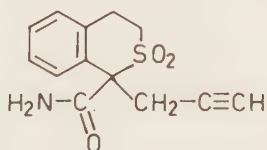
Ausbeute: 0,6 g (41 % d.Th.)

Analyse: C₁₂H₁₅NO₄S (269,32)

Ber.:	C 53,51	H 5,61	N 5,20	S 11,91
-------	---------	--------	--------	---------

Gef.:	C 54,05	H 6,11	N 5,29	S 11,90
-------	---------	--------	--------	---------

1-(2-Propinyl)-isothiochroman-1-carboxamid-2,2-dioxid (56)



Die Darstellung erfolgt analog wie bei 53 beschrieben durch Umsetzung von 1,06 g (0,005 Mol) 1-(2-Propinyl)-1-

cyan-isothiochroman (16).

Ausbeute: 1,0 g (82 % d.Th.)

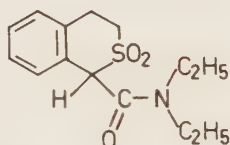
Schmp.: 188 - 190° C (aus Petroläther/Äthanol)

Analyse: $C_{13}H_{13}NO_3S$ (263,31)

Ber.: C 59,30 H 4,97 N 5,32 S 12,18

Gef.: C 59,42 H 4,99 N 5,35 S 12,48

Isothiochroman-1-N,N-diäthylcarboxamid-2,2-dioxid (57)



Analog zu 53 durch Umsetzung von 1,4 g (0,005 Mol) 1-Cyan-isothiochroman-1-carbonsäurediäthylamid (28).

Ausbeute: 0,5 g (36 % d.Th.)

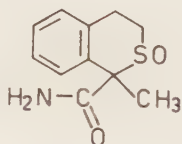
Schmp.: 127 - 129° C (aus Äthanol/Wasser)

Analyse: $C_{14}H_{19}NO_3S$ (281,37)

Ber.: C 59,76 H 6,81 N 4,98 S 11,39

Gef.: C 59,73 H 7,02 N 4,93 S 11,87

1-Methyl-isothiochroman-1-carboxamid-2-oxid (59)



In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflußkühler werden 0,95 g (0,005 Mol) 1-Methyl-1-cyan-isothiochroman (8) mit 0,6 g (0,005 Mol) 30-prozent. Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt und in 30 ml Äthanol gelöst. Die Lösung wird mit 6n Natronlauge gegen Indikator-Papier auf etwa pH 8 gebracht. Man erwärmt unter Rühren langsam auf 50 - 60° C und beläßt die Mischung 4 Stunden bei dieser Temperatur. Danach neutralisiert man mit 6n Schwefelsäure und dampft bis zur Trockne ein. Der Rückstand wird zweimal mit 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridauszüge werden vereinigt, über Calciumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch Anreiben mit Äther kristallisiert der ölige Rückstand durch. Nach Umkristallisation aus Äthanol/Petroläther erhält man farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 156 - 158° C.

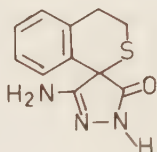
Ausbeute: 0,5 g (45 % d.Th.)

Analyse: C₁₁H₁₃NO₂S (223,29)

Ber.: C 59,17 H 5,87 N 6,27 S 14,36

Gef.: C 59,00 H 5,98 N 6,23 S 14,59

3-Amino-5-oxo-pyrazolin-(4-spiro-1')-isothiochroman (60)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Magnet-
rührer und Rückflußkühler mit Calciumchlorid-Rohr werden
2,33 g (0,01 Mol) 1-Cyan-isothiochroman-1-carbonsäuremethyl-
ester (27) in 10 ml absolutem Äthanol gelöst. Unter Rühren
tropft man 0,32 g (0,01 Mol) Hydrazin in 2 ml absolutem
Äthanol langsam hinzu. Nachdem alles zugetropft ist, wird
die Lösung 3 Stunden unter Rückfluß und ständigem Rühren er-
wärmt, wobei die ersten Kristalle ausfallen. Nach dem Ab-
kühlen wird das Gemisch über Nacht im Kühlschrank aufbe-
wahrt, um die Kristallisation zu vervollständigen. Danach
saugt man die farblosen Kristalle auf einer Nutsche ab und
kristallisiert aus heißem Methanol um.

Ausbeute: 1,5 g (64 % d.Th.)

Zersetzungspunkt: 254 - 259° C

Analyse: C₁₁H₁₁N₃OS (233,29)

4,500 mg Substanz: 9,280 mg CO₂ 1,840 mg H₂O

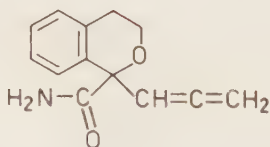
3,101 mg Substanz: 0,515 ml N₂ (723 Torr, 28° C)

7,816 mg Substanz: 7,790 mg BaSO₄

Ber.: C 56,63 H 4,76 N 18,01 S 13,74

Gef.: C 56,28 H 4,58 N 17,93 S 13,69

1-Allenyl-isochroman-1-carbonsäureamid (62)



In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflußkühler und Calciumchlorid-Rohr werden 50 ml absolut. n-Butanol mit 0,2 g (0,005 Mol) Kalium versetzt und zu dieser Lösung 1,08 g (0,005 Mol) 1-(2-Propinyl)-isochroman-1-carbonsäureamid (52) gegeben. Dieses Gemisch wird unter Rühren 20 Minuten erhitzt, nach dem Erkalten mit Eisessig neutralisiert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das Reaktionsprodukt von Kaliumacetat durch Lösen in Chloroform abgetrennt. Nach Eindampfen erhält man farblose Kristalle, die, aus Benzol umkristallisiert, bei 165 - 167° C schmelzen.

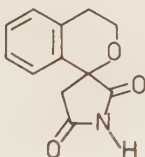
Ausbeute: 0,5 g (50 % d.Th.)

Analyse: C₁₃H₁₃NO₂ (215,26)

Ber.: C 72,53 H 6,09 N 6,51

Gef.: C 72,71 H 6,17 N 6,64

2,5-Dioxo-pyrrolidin-(3-spiro-1')-isochroman (63)



In einem 100 ml Rundkolben mit Steigrohr werden 2,3 g (0,01 Mol) Isochroman-carbonsäure-(1)-(essigsäure)-(1) (48) in 30 ml konzentrierter Ammoniakflüssigkeit gelöst. Die Lösung wird im Ölbad erhitzt, wobei die Temperatur langsam bis auf 180° C steigt und wird dort so lange gehalten, bis kein Ammoniak mehr entweicht. Der zähe, hellbraune Rückstand wird nach dem Erkalten mit Benzol gelöst und die Lösung über Aktivkohle erwärmt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man farblose Kristalle, die, aus Benzol/Petroläther umkristallisiert, bei 148 - 149° C schmelzen.

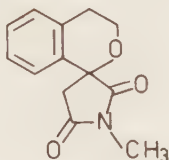
Ausbeute: 1,1 g (50 % d.Th.)

Analyse: C₁₂H₁₁NO₃ (217,23)

Ber.: C 66,35 H 5,11 N 6,45

Gef.: C 66,04 H 5,47 N 6,37

1-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-(3-spiro-1')-isochroman (64)



In einem 100 ml Rundkolben mit Calciumchlorid-Rohr werden 0,4 g (0,002 Mol) 2,5-Dioxo-pyrrolidin-(3-spiro-1')-isochroman (63) in 20 ml absolutem Äther gelöst und mit einem Überschuß einer ätherischen Diazomethan-Lösung versetzt. Nach 10-stündigem Stehenlassen wird im Vakuum eingedampft. Der zähviskose Rückstand kristallisiert allmählich; durch Zusatz von wenig Wasser/Äthanol-Gemisch (1 : 2) wird die Kristallisation vervollständigt. Die farblosen Kristalle schmelzen nach Umkristallisation aus Äthanol/Petroläther bei 130-132° C.

Ausbeute: 0,35 g (75 % d.Th.)

Analyse: $C_{13}H_{13}NO_3$ (231,25)

Ber.: C 67,50 H 5,67 N 6,06

Gef.: C 67,07 H 5,38 N 5,85

Darstellung von Sulfonen mit äthanolischer, alkalischer

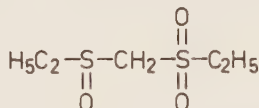
Wasserstoffperoxid-Lösung

Allgemeine Vorschrift:

In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflußkühler und Magnetrührer versetzt man die Lösung von 0,02 Mol Thioäther in 50 ml Äthanol mit 6,8 g 30-prozent. Wasserstoffperoxid-Lösung

und fügt anschließend 0,5 - 0,6 ml 6n Natronlauge hinzu. Unter Rühren wird die Lösung 2 - 4 Stunden auf etwa 60° C erwärmt, nach dem Erkalten mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert und bis zur Trockne im Vakuum eingedampft. Durch Behandeln mit Wasser oder Chloroform wird das gebildete Sulfon von Natriumsulfat abgetrennt und anschließend aus Äthanol oder Äthanol/Petroläther umkristallisiert. Die Schmelzpunkte sowie Ausbeuten der dargestellten Sulfone sind in der Tabelle 8 zusammengefaßt.

Äthylsulfinyl-äthylsulfonyl-methan (74)



In einem 100 ml Rundkolben mit Magnetührer und Rückflußkühler werden 2,7 g (0,02 Mol) Bis-(äthylthio)-methan (72)⁷⁷⁾ in 50 ml Äthanol gelöst, mit 6,8 g 30-prozent. Wasserstoffperoxid-Lösung und 0,6 ml 6n Natronlauge versetzt. Man beläßt 4 Stunden bei 60° C, prüft hierbei die alkalische Reaktion des Gemisches mit pH-Papier nach und tropft gegebenenfalls weitere Natronlauge hinzu. Nach dem Erkalten und Neutralisieren mit verdünnter Schwefelsäure wird das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt und der Rückstand mehrmals mit Chloro-

77) H.Böhme u. R.Marx, Ber.dtsch.chem.Ges. 74, 1672 (1941)

form extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge werden über Calciumchlorid getrocknet und im Vakuum eingeengt. Beim Anreiben mit Äthanol kristallisiert der ölige Rückstand durch. Die Umkristallisation aus Äthanol/Petroläther liefert farblose Kristalle vom Schmelzpunkt $74 - 75^{\circ} \text{C}$.

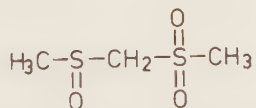
Ausbeute: 1,9 g (50 % d.Th.)

Analyse: $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}_2$ (184,28)

Ber.: C 32,59 H 6,56 S 34,78

Gef.: C 32,83 H 6,28 S 34,20

Methylsulfinyl-methylsulfonyl-methan (76)



Analog zu 74 durch Umsetzung von 1,1 g (0,01 Mol) Bis-(methylthio)-methan (75) ⁷⁷⁾ mit 3,6 g Perhydrol.

Ausbeute: 0,6 g (40 % d.Th.)

Schwach hygroskopische, farblose Kristalle vom Schmelzpunkt $60 - 61^{\circ} \text{C}$ (aus Äthanol/Petroläther).

Analyse: $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3\text{S}_2$ (156,23)

Ber.: C 23,07 H 5,17 S 41,03

Gef.: C 23,20 H 5,56 S 41,53

Lebenslauf

Am 16. August 1942 wurde ich als erstes Kind des Staatskassenbeamten Laham Sitorus und seiner Ehefrau Monika, geb. Hasibuan, in Sipirok (Indonesien) geboren.

Von August 1949 bis Juli 1955 besuchte ich die Volksschule in Medan (Indonesien), von August 1955 bis Juli 1958 die Mittelschule und von August 1958 bis Juli 1961 die Oberschule. Dort bestand ich die Reifeprüfung am 20. Juli 1961.

Im Januar 1962 kam ich aufgrund eines Stipendiums der Rheinischen Missions-Gesellschaft nach Wuppertal und lernte dort sofort Deutsch. Von Mai bis Dezember 1962 hatte ich Latein-Unterricht und bestand das Kleine Latinum im Dezember 1962 in Köln. Von Oktober 1962 bis September 1964 absolvierte ich mein Apothekerpraktikum in der Falken-Apotheke in Wuppertal-Vohwinkel. Am 4. September 1964 legte ich das pharmazeutische Vorexamen in Düsseldorf ab. Als Vorexamenierter arbeitete ich bis Ende Oktober 1964 in derselben Apotheke und von November 1964 bis März 1965 in der Sarepta-Apotheke der Bodelschwing'schen Anstalt in Bethel bei Bielefeld.

Nach dem Bestehen der sog. "Prüfung zur Feststellung der Hochschulreife ausländischer Studierenden" am 27. April 1965 in Frankfurt a.M. begann ich das Studium der Pharmazie im Sommersemester 1965 an der Philipps-Universität Marburg, das ich am 11. April 1968 mit dem Staatsexamen beendete.

Nach anschließender Kandidatenzeit in der Wodan-Apotheke zu Dortmund-Nette und Ableistung des Fortgeschrittenenpraktikums bin ich Doktorand von Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie. Mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle bin ich seit April 1970 beauftragt. Am 29. Dezember 1970 erhielt ich die befristete Bestallung als Apotheker.

Am 4. April 1970 heiratete ich die Zahnmedizinstudentin Marisi Marpaung.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

Böhme, Dimroth, Ebel, Hartke, Kamke, Kating, Koransky, Kuhn, List, Mahr, Neidlein, Nultsch, Schmid, Schmitz, Seitz, Siess, v. Stosch, Walcher.

